



**T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**İKİNCİ VE ÜÇÜNCÜ TRİMESTERDE SERUM
HAPTOGLOBİN DÜZEYİNİN MATERNAL
SUBKLİNİK ENFEKSİYON VE PRETERM ERKEN
MEMBRAN RÜPTÜRÜ İLE İLİŞKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

**DR. GÜL NİHAL ÜSTÜN
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
YRD. DOÇ. DR. HÜSEYİN DURUKAN**

MERSİN – 2014

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım başta tez danışmanım Sayın Yrd. Doç. Dr. Hüseyin Durukan, Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Devrim Tok, Sayın Prof. Dr. Ekrem Tok, Sayın Prof. Dr. Gürkan Yazıcı, Sayın Prof. Dr. T. Umut Dilek, Sayın Doç.Dr. Filiz Çayan, Sayın Doç. Dr. Hakan Aytan ve Sayın Doç. Dr. Ayhan Coşkun olmak üzere MEÜTF Kadın Hastalıkları ve Doğum AD'nın değerli öğretim üyelerine, beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, tüm hemşire ve diğer sağlık personeline teşekkür ederim.

Sevgileri ve sonsuz sabırlarıyla yanımda olan, doğduğum günden beri büyümemde ve yetişmemde maddi ve manevi hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan, varlıklarını hiçbirşeye değişmeyeceğim aileme teşekkürlerimi sunarım.

DR. GÜL NİHAL ÜSTÜN

2014

İÇİNDEKİLER

ÖZET	5
İNGİLİZCE ÖZET	6
GİRİŞ ve AMAÇ	7
GENEL BİLGİLER	9
Uterus kas fizyolojisi ve erken doğum fizyopatolojisi	11
Preterm eylem ve preterm doğum	12
Tanım ve insidans	13
Etyoloji	13
Preterm doğum eyleminin tanısı	18
Preterm doğum eyleminin tedavisi	19
Erken membran rüptürü	25
İnsidans	26
Etyoloji	27
Tanı	28
Erken doğum eylemi öngörüsünde biyokimyasal belirteçler	30
Fibronektin	30
C- Reaktif Protein (CRP)	30
Alfa fetoprotein (AFP)	31
Amniyotik sıvı interlökin-6 düzeyleri	31
Amniyotik sıvı glukoz düzeyi	31
Vajinal-servikal pH	31
Prematür preterm membran rüptüründe	
komplikasyonlar	31
Prematür preterm erken membran rüptüründe tedavi	33
GEREÇ ve YÖNTEM	40
BULGULAR	43
TARTIŞMA	53

KAYNAKLAR	60
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	66
ŞEKİLLER DİZİNİ	67
TABLolar DİZİNİ	68

ÖZET

Preterm erken membran rüptürü tüm gebeliklerin yaklaşık % 3'ünü ilgilendiren multifaktöriyel bir durumdur. Özellikle erken gebelik haftalarında etiolojide genital yol enfeksiyonu önemli rol oynamaktadır^{1,2}.

Maternal kanda artmış sitokin düzeyleri (IL-6, CRP vb.) enfeksiyonun varlığı ile ilişkilidir. Ancak örnek toplama şekilleri, testlerin teknik özellikleri, laboratuvarlar arası standartların olmaması yanlış pozitiflik oranlarını artırarak tanı koymayı zorlaştırmaktadır^{4,6}.

Bu tez çalışması 2012 yılı eylül - aralık ayları arasında Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Hastanesine yatırılan ve 25-36. gebelik haftası arasında toplam 60 gebede yapıldı. Preterm erken membran rüptürü grubuna 30 gebe alındı. Kontrol grubu olarak, gebelik kontrol muayenesine gelen sağlıklı, yakınması olmayan 25-36. gebelik haftasındaki 30 gebe çalışmaya alındı.

Bu çalışmada, bir akut faz reaktanı olan haptoglobinin preterm erken membran rüptürü olan ve kontrol grubu olarak benzer gestasyonel haftalardaki sağlıklı gebelerde maternal serum düzeyine bakıldı. Preterm erken membran rüptürü olgularında haptoglobinin düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu. Haptoglobinin seviyesinin PPRM gelişmesi için bağımsız bir prediktör olduğu tespit edildi. Eşik değer olarak haptoglobinin için 94,5 mg/dL seviyesinin PPRM gelişmesini %80'lik bir sensitivite ve spesifisite ile predikte edeceği gösterildi.

1. Normal gebeliklerde gebelik haftası ilerledikçe haptoglobinin düzeyi azalma eğilimindedir. Bakteriyel enfeksiyonların yüksek sıklıkta eşlik ettiği preterm erken membran rüptüründe akut faz reaktanı olarak yükselmektedir.

2. Çalışmadan elde edilen veriler enfeksiyon ve enflamatuar süreçte yükselen bu akut faz reaktanının preterm erken membran rüptürünün izleminde kullanılabileceğini destekler niteliktedir. Ancak serum haptoglobinin düzeyinin enfeksiyon durumunu göstermedeki etkinliğini değerlendirmek için daha geniş çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar kelimeler: Preterm eylem, EMR, haptoglobinin

ABSTRACT

Second and Third Trimester Serum Maternal Haptoglobin Level Investigation with Preterm Prematur Rupture of Membran

Preterm premature rupture of membranes (PPROM) is a multifactorial condition which is related to 3 percent of all pregnancies. In early gestational weeks, genital tract infections play major role in the etiology^{1,2}.

Increased cytokine levels (IL-6, CRP, WBC, erythrocyte sedimentation rate) in the maternal blood are related to presence of infection. Sample collection patterns, technical specifications of the laboratory tests, absence of inter-laboratory standards complicate the diagnosis via increasing false positive rates^{4,6}.

This study was conducted on hospitalized 60 pregnant patients between 25-36 gestational weeks in High Risk Pregnancy Clinic of Dr. Sami Ulus Maternity Hospital from September-December 2012. Preterm rupture of membrane group recruited 30 patients, and control group recruited 30 pregnant patients who were healthy and regularly attended their antenatal visits between 25th-36th gestational weeks.

In the study, beside routinely measured CRP and IL-6 levels, we measured in the study the maternal serum levels of haptoglobin of patients with PPRM and of healthy pregnant controls similar in gestational weeks. Haptoglobin levels of the PPRM patients were significantly higher than healthy contols. Other acute phase reactants and parameters used in prediction of infection were correlated with haptoglobin. A positive linear relationship was found between WBC and haptoglobin levels ($p < 0.05$).

Haptoglobin, belonging to a family of an acute pahse reactants whose levels increase in infectious and inflammatory processes, may be used in the follow-up of pregancies complicated with PPRM. In order to identify the efficacy of haptoglobin levels in evaluation of the infectious status, trials with larger sample sizes are needed.

Keywords: Preterm Labor, Premature rupture of membranes, haptoglobin.

GİRİŞ ve AMAÇ

Erken membran rüptürü (EMR); etyolojisi belirsiz ve tanısı zor, ciddi maternal ve fetal riskler ile ilişkili bir obstetrik sorundur. Spontan uterin aktivitenin başlamasından önce bir latent dönemle birlikte fetal membranların rüptürü olarak tanımlanabilir. Bu durumun 37. Gebelik haftasından önce gerçekleşmesi preterm erken membran rüptürü (PPROM) olarak tanımlanır. Preterm erken membran rüptürü tüm gebeliklerin % 2-3 ünde görülür^{2,4}.

Erken membran rüptürü fetal zarların doğum başlamasından en az bir saat önce yırtılması ve amniyon sıvısının akmasıdır, böylece fetus ve dış ortam arasındaki bariyer yıkılmış olur. EMR; 37 gebelik haftasından önce meydana gelirse, preterm erken membran rüptürü denir. Etiyoloji, komplikasyon ve sonuçlar açısından bu iki durum birbiri ile benzerdir; ama preterm erken membran rüptüründe membran yırtılmasında asıl rol oynayan nedenin koriodesidual bölgedeki enfeksiyon olduğu düşünülmektedir^{5,6,26}.

Preterm erken membran rüptürü tüm gebeliklerin % 2 kadarında görülürken bu oran preterm eylem olgularının yaklaşık üçte birlik kısmını oluşturur. Preterm erken membran rüptürü; perinatal morbidite ve mortalitenin önemli sebeplerindendir^{1,2}. Preterm eylem ve doğum, tıp ve teknolojiye gelişmelere karşın çağdaş obstetrikte halen güncelliğini korumaktadır. Preterm eylem sonucu doğan bebeklere ait mortalite oranı konjenital anomaliler dışlandığında, perinatal ölümlerin %85'ini oluşturmaktadır³.

Preterm doğumların %80'i spontan preterm eylem ve preterm erken membran rüptürü nedeni ile olmaktadır. Geriye kalan %20'lik bölümün nedenini maternal ve fetal sorunlar oluşturmaktadır^{4,5}.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, preterm erken membran rüptürü etyolojisinde enfeksiyonun yerini desteklemektedir. Plasental zarlarda subklinik enfeksiyonun; koryoamniyal zarlar açılmadan önce ve sonra oluşan koryoamniyonitisin ve histolojik enfeksiyonun etyolojideki rolü giderek ağırlık

kazanmaktadır^{4,6}. Preterm erken membran rüptürü multifaktorieldir. Özellikle erken gebelik haftalarında etiyolojide enfeksiyon veya enflamasyon önemli rol oynamaktadır^{1,2}. Preterm doğum yapan gebelerin plasental zarlarında, termde doğum yapan gebelere oranla 2-4 kat sıklıkta mikroorganizmalar izole edilmiştir⁴.

Histolojik koryoamniyonitise ise, preterm doğum yapan gebelerin %9-14'ünde, term doğum yapan gebelerin %4-16'sında rastlanmaktadır. Preterm eylem ve enfeksiyon arasında bir korelasyon bulunmakla beraber bu iki bulgu her zaman birlikte görülmemektedir. Preterm eylem ile beraber subklinik enfeksiyonun saptanması halinde, bu olguların tedaviye dirençli olduğu ve eylemin sıklıkla preterm doğum ile sonuçlandığı saptanmıştır^{4,7}.

Gebelerin %2-3'ünde amniyon kesesinin açılması 37 gebelik haftasından önce olmakta ve bu da anne ve fetuste enfeksiyona neden olabilmektedir. Enfeksiyonun göstergeleri olan lökosit sayımı, akut faz reaktanı olan interlökin-6 (IL- 6) seviyesi belirlenmesi ve C-reaktif protein (CRP) ölçümü gibi geleneksel tanı yöntemleri yüksek yanlış negatif ve pozitif hıza sahiptir^{8,9}.

Çalışmalar, spontan preterm doğumu tahmin etmeye yararlı olduğu ileri sürülen servikovajinal fetal fibronektin, serviksin transvajinal ultrasonografik ölçümü ve bakteriyel vajinozis, intraservikal veya intraamniyotik enfeksiyonlar gibi enfeksiyonların doğrudan ve dolaylı tanınması gibi özellikli tekniklere yönelmiştir^{11,12,13}.

Preterm erken membran rüptürü olgularının % 90'dan fazlasına tanı klinik olarak koyulabilir. Steril spekulum muayenesi aynı zamanda servikovajinal ve anorektal kültür alınması için de gereklidir. Steril spekulum ile yapılan muayene sonrası eğer herhangi bir şüphe varsa ultrasonografik olarak amniyotik sıvı ölçülmesi, ultrasonografi (USG) eşliğinde indigo carmin amniyoinfüzyonu veya servikovajinal fibronektin bakılması tanıya yardımcı olabilir; ancak rutinde kullanılan testler değildir^{1,2}.

Amniyon sıvısının amniyosentezle alınıp mikrobiolojik kültür yapılması, intrauterin enfeksiyon tanısının altın standardıdır, ancak bu işlemin invaziv olması ve sonuçlarının geç çıkması sık kullanılmasını engellemektedir¹⁴.

Son zamanlarda diğer amniyon sıvısı testleri; Gram boyama, katalaz aktivitesi, limulus amebocyte lysate, lökositesteraz, lökoatraktan aktivitesi, glukoz, lökosit ve IL-6 bakılması, intrauterin enfeksiyon riski yüksek gebelere önerilmektedir^{10,14}.

Enfeksiyonun önemli bir göstergesi olan lökosit sayısı, gebelikte arttığından ve stres, fiziksel aktivite gibi faktörlerden etkilendiğinden, preterm erken membran rüptürü olgularında enfeksiyonu gösterme açısından güvenilir bir test değildir. Enfeksiyon sırasında artan akut faz reaktanlarından olan IL-6 ile ilgili yapılan invivo ve invitro çalışmalarda korioamniyoniti olan hastalarda IL-6 seviyesinin belirgin olarak arttığı gösterilmiştir¹⁸. Yine enfeksiyonu gösteren yükselmiş antepartum CRP koryoamniyonit tanısında klinik testler ve diğer laboratuvar testlere yardımcıdır ancak yapılan birçok çalışmada koryoamniyoniti predikte etmesi açısından sonuçlar kontrol grubundan farksızdır. Ayrıca yüksek negatif prediktif değeri nedeniyle CRP koryoamniyonit yokluğunda daha yararlı bir parametre olarak görülmektedir²¹. Klinik bir bulgu olan ateş, enfeksiyonun ileri evresinde yükselmektedir^{4,15}.

Haptoglobin, bir akut faz reaktantıdır; iki alfa, iki beta polipeptit zincirinin oluşturdugu 4 alt üniteye sahip, total moleküler ağırlığı 104,000 dalton olan bir poliformik glikoproteindir. Haptogloblin hemoliz sırasında ortaya çıkan hemoglobini alfa ve beta zincirlerindeki farklı bağlanma yerlerine bağlar¹⁶.

Akut faz cevap; travma, stres, enflamasyon veya enfeksiyon gibi zararlı etkenlere maruz kalınması sonucu vücutta gelişen bir tepkidir ve akut faz proteinleri bu tepkinin bir parçasını oluşturur. Akut faz proteinleri; hastalıkların takibi, şiddetinin değerlendirilmesi ve prognozunun belirlenmesi amacıyla çok sayıda araştırmada kullanılmıştır. Mastit, pnömoni, enterit, peritonit, endokardit, apse, endometrit ve diğer doğal veya deneysel enfeksiyon oluşturulan hayvan

çalışmalarında enflamasyonun cevabını, şiddetini ve görünümünü belirlemek amacıyla haptoglobinin klinik olarak faydalı bir parametre olduğu bir çok araştırmacı tarafından belirtilmiştir⁷³.

Haptoglobin, veterinerler tarafından toksik puerperal mastitli sığırlarda tedavide antibiyotiğin etkinliğini belirlemede de kullanılır. Böyle durumlarda akut ve kronik enflamasyonlarda haptoglobin seviyesinin belirlenmesinin, hematolojik testlerden daha faydalı olduğu ifade edilmiştir⁷³.

Haptoglobin düzeyleri; karsinom, iltihabi hastalıklar, kollajen doku hastalıkları, travma, glomerülonefrit durumlarında, stres, enfeksiyon, akut enflamasyon veya doku nekrozuna cevap olarak sentezin stimüle edilmesiyle artar¹⁷.

İnsanlarda intramniyotik enfeksiyonun erken dönemde haptoglobulin sentezini artırmaktadır. Kord kanında haptoglobulin bakılması tedavide uygun yenidoğan seçmek için potansiyel yarar sağlamaktadır²⁰. Yetişkinlerde normal plazma konsantrasyonu 36-195 mg/dl'dir¹⁶.

Bu çalışmada ikinci ve üçüncü trimesterde serum haptoglobin düzeyinin maternal subklinik enfeksiyon ve preterm erken membran rüptürü ile ilişkisinin araştırılması hedeflenmektedir.

GENEL BİLGİLER

Uterus Kas Fizyolojisi ve Erken Doğum Fizyopatolojisi

Preterm ya da term olsun, doğumda kasılarak bebeğin ana rahminden çıkmasını sağlayan uterus kasının fonksiyonel birimleri düz kas hücreleridir. Her düz kas hücresi bir plazma membranı ile çevrili olup, bu zar içinde yapısal ve fonksiyonel proteinler bulunmaktadır. Sarkoplazmada belirgin çekirdek dışında gelişmiş endoplazmik retikulum sistemi, golgi kompleksi ve kasılmada esas rol oynayan myoflamanlar bulunur. Myoflamanlar aktin ve myozin adı verilen iki kontraktıl proteinden oluşur. Myozinin aktin üzerinde kaymasıyla kasılma meydana gelir. Bunun için myozinin, myozin hafif zincir kinaz (MHZK) enzimi tarafından fosforilasyonu, dolayısıyla aktivasyonu gerekir. Bu enzim de hücre içindeki Ca^{++} konsantrasyonunun artmasıyla bu iyonla bağlanan ve kalsiyuma duyarlı bir protein olan calmodulinin etkisiyle fonksiyon kazanır. Düz kaslarda da kasılma, mekanizması farklı olsa dahi, iskelet kasında olduğu gibi hücre içi Ca^{++} konsantrasyonunun artışına bağlıdır. Bunun için Ca^{++} konsantrasyonunun 10^{3-7} ya da daha yüksek olması gerekir. Bu artış hücre dışındaki kalsiyumun hücre içine akışıyla sağlanabileceği gibi, kalsiyum tutma kabiliyeti yüksek olan sarkoplazmik retikulumdan kalsiyumun salınmasıyla da elde edilebilir. Ekstraselüler Ca^{++} , hücre içine plazma membranındaki proteinlerin oluşturduğu özel kalsiyum kanallarından girer. Bu kanallar, voltaja bağımlı çalışan kanallar (Voltage/ Potential Operated Channels- VOC veya POC) ve reseptöre bağımlı çalışan kanallar (Reseptor Operated Channels-ROC) olmak üzere ikiye ayrılır. Voltaja bağımlı çalışan kanallar membranın depolarize olmasına bağlı olarak açılır ve kasılmayı sağlarlar (Elektromekanik eşleme). Reseptöre bağımlı çalışan kanallar ise, reseptöre bağlı maddelerin özelliklerine göre kalsiyum akışına izin vererek kasılmayı sağlarlar (Farmakomekanik eşleme). Böylece, düz kaslarda kasılma, membran potansiyelinde hiçbir değişiklik olmadan, reseptöre çeşitli maddelerin (Hormon, ilaç) bağlanması sonucu hücre içine Ca^{++}

akışıyla ya da dışardan hücre içine Ca^{++} girmeyip intrasellüler bir organel olan sarkoplazmik retikulumdan, bağlı kalsiyum iyonlarının hücre içine serbest bırakılmasıyla meydana gelebilir^{24,25}.

Kas hücreleri arasında iletişimi sağlayan ara birimlerin (Gap junction) ortaya çıkması, oksitosin reseptörlerinin artması, prostaglandin sentezinin hızlanması ve steroid hormonların (Özellikle östrojen ve progesteron) yapım hızlarında meydana gelen değişiklikler uterus kas kontraksiyonunun başlamasında rol oynayan faktörlerdir. Bu etkileşmeler sonrasında hızı düşük ancak güçlü ve yayılma özelliğine sahip uterus kontraksiyonları ortaya çıkar. Uterus kontraksiyonları, term veya preterm, pek çok nedenle başlayabileceği halde sonuçta ortak bir son yol izleyerek doğuma ulaşır. Bu yolda östrojen progesteron oranının tersine dönmesi söz konusudur. Bu oranın değişmesiyle uterusun koordineli kontraksiyonu için gerekli olan yeni protein ürünleri ortaya çıkar, servikal olgunlaşma hızlanır. Servikal doku su moleküllerini çekerek yumuşarken lökositler bölgeye gelerek kollajen yıkımına neden olan enzimleri salarlar. İnsan doğumunda fetal hipotalamo pituiter-adrenal yolun olgunlaşması, maternal-plasental üniteden özellikle östriol salınımının artmasına, östrojen progesteron oranının ters dönmesine neden olur^{24,25,26}. Plasental kortikotropin serbestleştirici faktör artışı da fetal kortizol salınımını artırır. İntaruterin ortam fetusun iyilik halini tehdit ettiğinde, fetoplasental ünitenin 'kısa devre' yapmasıyla da erken doğum mekanizması açıklanabilir. Fetusun stres cevabı anneye artmış östriol seviyesi olarak yansır²⁶.

Preterm eylem ve preterm doğum

Preterm doğum, neonatal morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerindedir. Ölümcül doğumsal malformasyonlar dışında yenidoğan ölümlerinin %75-%90'ından sorumludur. Yaşayan yenidoğanlarda ise prematüriteye bağlı sekel riski yüksektir^{30,31}. Preterm doğum; uzun dönemdeki nörolojik morbiditenin %50'sinden sorumludur. Preterm doğan yenidoğanda görülen sorunlar organ immatüritesine bağlıdır. Prematüriteye bağlı gelişebilen

en önemli problemler; respiratuar distress sendromu (RDS), intraventriküler kanama (İVK), bronkopulmoner displazi (BPD), nekrotizan enterokolit (NEK), patent duktus arteriozus(PDA), hiperbilirubinemi, retinopati ve neonatal sepsistir^{36,37}.

Tanım ve İnsidans

Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization - WHO) tanımlamasına göre preterm doğum, tamamlanmış 37 gebelik haftası öncesinde doğumdur. 20 hafta öncesi abort olarak tanımlandığından preterm doğum 20-37 gebelik haftaları arası doğum olarak kabul edilir. Preterm eylem ise 20-37 gebelik haftaları arasında 10 dakikada 2 veya 30 dakikada 3-4 kontraksiyon ve en az 30 sn süren uterin kontraksiyonları ile birlikte servikal efasman veya dilatasyonun olmasıdır^{34,35}. Son adet tarihinin kesin olarak bilinmediği durumlarda gebelik haftasını belirlemek için ultrasonografik ölçümlere başvurulur. Gebeliğin ilk 12 haftasında CRL ölçümü oldukça değerlidir. 13 haftadan sonra ise BPD veya HC ölçümleri kullanılır. Gelişmiş ülkelerde preterm doğum oranı tüm doğumların yaklaşık %7-%12'sidir. Preterm doğumların 1/3'ü 34 gebelik haftası öncesindedir. Gelişmekte olan ülkelerde bu oran daha yüksektir^{32,33}.

Etyoloji

Uzun yıllar süren çalışmalara karşın preterm doğumu tetikleyen patofizyolojik olaylar tam olarak bilinmemektedir. Genellikle preterm eylemin birden fazla sebebi olduğu ve birden fazla mekanizma ile başladığı kabul edilmektedir.

Preterm Eylem Nedenleri

1. Obstetrik nedenler

Sık doğum

Önceki gebeliklerde preterm doğum

Önceki gebeliklerde abortus anamnezi

Gebelikte yetersiz veya aşırı kilo alımı

Asemptomatik intrauterin enfeksiyonlar

Membranların rüptüre olması
Plasenta patolojileri
Konjenital fetal anomaliler
Polihidramniyos veya oligohidramniyos
Multifetal gebelik
Servikal patolojiler

2. Uterin anomaliler

3. Maternal nedenler

Maternal genitoüriner enfeksiyonlar
Hipertansiyon
Maternal kalp hastalığı
Maternal böbrek hastalığı
Maternal enfeksiyonlar
Şiddetli anemi
Hipertiroidi
Hepatit
Yanık veya travma
Cerrahi girişimler
Malnütrisyon veya obezite
Sigara-alkol içimi

4. İdiyopatik

Preterm Eylem Risk faktörleri

1. Preterm doğum hikayesi
2. Çoğul gebelik
3. İkinci trimester kanama; abruptio plasenta, plasenta previa
4. Uterin anomali, myoma uteri
5. Genç ve ileri yaş (<17yaş, >35 yaş)
6. Düşük sosyoekonomik düzey

7. Siyah ırk
8. Gebelik öncesi düşük vücut kütle indeksi
9. Birinci ve ikinci trimester abortus
10. Gebelik sırasında cerrahi girişim
11. Servikal konizasyon, servikal yetmezlik
12. Preterm membran rüptürü
13. Preeklampsi
14. Polihidramniyos
15. Fetal anomaliler
16. Gebelikte sigara, ilaç bağımlılığı (Kokain)
17. Genitoüriner enfeksiyon, sistemik enfeksiyon
18. Yardımcı üreme tekniği
19. Yüksek fiziksel aktivite gerektiren işlerde çalışmak
20. Kalp hastalığı, hipertiroidi, anemi
21. Artmış maternal serum alfa fetoprotein (AFP) düzeyi

Demografik özellikler

Beyaz olmayan ırk, 17 yaş altı 35 yaş üstü, düşük sosyoekonomi ve düşük gebelik öncesi kilo yüksek preterm doğum riski ile ilişkilidir³⁸. Yaş spektrumunun iki ucundaki gebelerde preterm doğum riski artar. Genç adolesanlar daha zayıf, daha kısadır ve biyolojik immatürite preterm doğum riskini arttırır. Adolesan gebelikte anatomik olarak kısa serviks varlığı, preterm doğum riskini arttırabilmektedir İleri yaşlarda da myom gibi uterusu ait hastalıklar olabilir^{41,42}. Jacobsson ve arkadaşlarının çalışmasında preterm doğum, gestasyonel diabet ve preeklampsinin 40 yaş üzeri kadınlarda daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Zayıf ve kısa gebelerde de preterm doğum riski yüksektir. Sibai ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gebelik öncesi düşük vücut kitle endeksi olanlarda preterm doğum oranı yüksek saptanmıştır³⁹.

Eğitim düzeyi ve aylık geliri dikkate alınarak yapılan çalışmalarda preterm doğum ile düşük sosyoekonomik düzey arasında ilişki gösterilmiştir. Düşük

sosyoekonomik düzey, gebenin beslenme düzeyini de etkileyerek preterm doğumda rol oynar. Sigara, preterm doğum ve düşük doğum ağırlığı riskini artırır. Sigara intrauterine gelişme geriliği riskini artırarak düşük doğum ağırlığına sebep olur⁴⁰.

Ağır fiziksel güç gerektiren işlerde çalışmak, uzun süre ayakta kalmak preterm doğum riskini artırır. Bununla birlikte anksiyete, depresyon, fiziksel veya ruhsal travmanın, derecesine göre, preterm doğum eylemi için risk faktörü olabileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur. Son dönemde yapılan bir çalışmada antenatal depresyon ile preterm doğum arasında anlamlı ilişki saptanmıştır^{43,44}.

Obstetrik hikaye

En güçlü risk faktörü preterm doğum hikayesidir. Özellikle 2. trimester preterm doğum hikayesi ile güçlü istatistiksel ilişki vardır^{38,39}. Hastanın kendisinde ve ailesinde preterm doğum hikayesi olması preterm doğum için ana risk faktörlerindedir. Bir veya daha fazla preterm doğum hikayesi olanlarda %17-%47 tekrar preterm doğum görülür. Daha önce erken preterm doğum hikayesi (23-27 hafta) olanlarda daha çok erken preterm doğum görülmektedir. Önceki preterm doğum hikayesi rekürrens için önemli bir risk faktörüdür fakat erken gebelik haftasındaki preterm doğum hikayesi daha da önemli bir risk faktörüdür^{45,46}. Preterm doğum riski, en son gebelik sonucu ile ilişkilidir ve preterm doğum sayısı arttıkça risk artar.

Plasenta previa ve abruptio plasenta nedeniyle görülen antepartum kanamada da preterm doğum görülür. Preeklampsinin preterm doğum riskinde hafif bir artışa neden olduğu bilinmekle birlikte kronik hipertansiyonun preterm doğuma sebep olduğu kesin olarak gösterilememiştir^{46,47}.

Mekanik faktörler

Uterusun aşırı distansiyonuna sebep olan, çoğul gebelikler ve polihidramniyos gibi faktörler ve servikal yetmezlik preterm doğum riskini artırır. Çoğul gebeliklerin %15'i preterm doğum ile sonuçlanır, mortalite ve ciddi uzun dönem neonatal morbiditeye sebep olur. Tüm premature infantların %25'i çoğul

gebeliklerden oluşur. Çoğul gebeliklerde fetus sayısına paralel olarak preterm eylem oranı artmaktadır^{48,49}. 2007 yılında yayınlanan bir çalışmada korionisitenin de önemli olabileceği gösterilmiştir. 32 hafta öncesinde doğum riski dikorionda %5,5 iken monokorionda %9 olarak saptanmıştır^{70,74}.

Serviksin gebeliğin devamı ve desteklenmesinde önemli rolü vardır. 2. veya erken 3. trimesterde ağrısız servikal dilatasyon, membranların rüptürü veya prolapsusu ve minimal uterin aktivite ile fetal kayıp hikayesi servikal yetmezliğin özelliğidir. Servikal yetmezlik, preterm doğum riskini artırır ve ağrısız gebelik kayıpları görülür. Servikal konizasyon gibi servikal müdahalelerde de preterm doğum riski artmaktadır⁵⁰.

Uterin anomaliler

Müllerien füzyon anomalisi servikte olursa servikal disfonksiyon, uterusta olursa plasenta yerleşim bozukluğu ortaya çıkar. Bu durum preterm doğum riski artışı ile ilişkilidir⁷¹.

Enfeksiyon

Enfeksiyon ve enflamasyonda, sitokinler, prostaglandinler ve metalloproteinazların artışı ile oluşan mekanizma preterm doğum ve preterm membran rüptürü oluşmasında rol oynar⁵². Bakteriyel vajinozis preterm doğum ile sınırdadır fakat düşük doğum ağırlığı ile ilişkisi anlamlıdır. Trikomonas vajinalis preterm doğuma sebep olabilir fakat tedavi ile risk azalmamaktadır^{54,55}.

Bakteriyel vajinozis ve trikomonas vajinalis tedavisinde yaygın olarak kullanılan metronidazol ile yapılan birçok çalışmada preterm doğum oranının azalmadığı görülmüştür. Makrolid ve klindamisin tedavisinin uygulandığı bir çalışmada ise preterm doğum oranı azalmaktadır. Seksüel yolla bulaşan hastalıklar açısından yüksek riskli olmayan asemptomatik gebelerde rutin bakteriyel vajinozis taraması literatür bilgilerine göre desteklenmemektedir^{60,61,62}. Antibiyotik tedavisi ile ilgili çalışmaların sonuçları, preterm doğum üzerine etkinliği konusunda çelişkilidir. Antimikrobial tedavinin gebeliği anlamlı olarak uzatabileceğini gösteren net açıklama yoktur. 2002

yılında yayınlanan bir çalışmada bakteriyel vajinozis, gonokokal servisit ve asemptomatik bakteriüri preterm doğum ile ilişkili bulunmuştur⁶⁰.

Klamidya, trikomonas ve üreoplazmanın ise preterm doğum üzerine etkisi net değildir. Vajinal grup B streptokok kolonizasyonu ise preterm doğum veya preterm membran rüptürü için risk faktörü değildir^{56,57}.

Asemptomatik bakteriüri, preterm doğum, düşük doğum ağırlığı ve akut piyelonefrit riskini arttırır. Kötü gebelik sonuçlarını önlemek için, asemptomatik bakteriüri taranarak tedavi edilmesi önemlidir. Yapılan birçok çalışma sonucunda asemptomatik bakteriürinin yüksek preterm doğum riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir^{63,64}.

Cerrahi girişim

2. ve 3. trimesterde abdominal cerrahi uterin aktivitede artışa neden olarak preterm doğum ile sonuçlanabilir⁷².

Asiste Reprodüktif Teknoloji

Asiste reprodüktif teknoloji (ART) gebeliklerinde %27 preterm doğum riski vardır. Bu durum %20 oranındaki çoğul gebeliğe bağlı olabilir. ART çoğul gebeliklerin artışına neden olduğundan preterm doğum riski de artar. Çoğul gebelikler yüksek preterm doğum oranına sahiptir^{51,53}.

Preterm Doğum Eyleminin Tanısı

Belirtiler

Uterus kontraksiyonlarıyla beraber pelviste bası hissi, abdominal kramplar bel ağrısı, vajinal akıntının artması, karakterinin değişmesi veya lekelenme şeklinde kanama, daire, pollaküri, dizüri başta gelen belirtilerdir. Katz ve arkadaşları erken doğum tehtidi konan gebelerde yaptıkları çalışmada en sık görülen belirtileri incelemişler ve uterus kontraksiyonlarını %71, pelvik bası hissini %50, bel ağrısını %47, artmış vajinal akıntıyı %45, menstruasyondakine benzer krampları ise %43 sıklıkla saptamışlardır⁶⁵. İams ve arkadaşlarının yaptığı prospektif çalışmada ise bu semptomlardan sadece kontraksiyonların

klirik tanı konmadan 24 saat öncesinden öneme sahip olduğunu göstermiştir^{66,67}.

Preterm Doğum Eyleminin Tedavisi

Tokolitik ilaçlar kortikosteroidlerin etkisini gösterecek kadar preterm doğumu geciktirse de, preterm doğum riskini azaltmaz.

Yatak istirahati

Bu tedavinin amacı uterusu giden kan akımını artırıp intrauterin ortamı iyileştirmek ve uterus kontraksiyonlarını durdurmaktır. Preterm eylemdeki gebelere rutin olarak tavsiye edilmektedir. Ancak yatak istirahatinin gebelerde uterusun aktiviteyi azalttığı gösterilememiştir³⁶.

Sedasyon

Sedatifler, hastalarda mevcut olan korku ve anksiyeteyi azaltmada faydalı olabilir. 6 saat ara ile 100mg fenobarbital oral veya intramuskuler verilebilir^{67,68}.

Hidrasyon

Uterin kontraksiyonların baskılanmasında etkili olduğu iddia edilmektedir. Genel uygulamada hasta sol yanına yatırılarak, 500ml Ringer Laktat veya %5 Dekstroz 60 dakika içinde verilir. Takiben kontraksiyonlar duruncaya kadar saatte 150 ml devam edilir. Servikal değişiklik yoksa ve uterusun kontraksiyonları kesilirse gebe takibe alınır. Bu tedavilere rağmen bir saatin sonunda uterusun kontraksiyonları devam ediyorsa tokolize geçilir⁶⁹.

Tokoliz

Tokoliz, uterusun kontraksiyonlarının durdurulması demektir. Preterm eylem olgularının ancak %20 kadarı tokoliz için uygun bulunmaktadır. 34. Hafta altında preterm eylemdeki kadınlarda kısa süreli tokoliz, kortikosteroid verilip akciğer maturasyonunun artışı ve hastanın yenidoğan yoğun bakım ünitesi olan bir merkeze sevki için zaman kazandırır. Hipofiz bezin arka lobundan oksitosin salınımını engelleyen etanol ilk kullanılan tokolitik ajandır. Fakat maternal yan etkilerin çokluğu ve neonatal toksisite nedeniyle kullanımı kısıtlanmıştır^{69,70}.

Tokoliz Kontraendikasyonları

a) Maternal hastalıklar:

- Şiddetli hipertansif hastalık
- Pulmoner veya kardiyak hastalık
- Maternal hemoraji
- Hipertiroidi

b) Fetal hastalıklar

- Ölü fetüs
- Fetal distres
- Fetal intrauterin enfeksiyon
- Korioamniyonit
- Hayatla bağdaşmayan fetal anomali
- Eritroblastozis fetalis
- Şiddetli intrauterin gelişme geriliği
- Dekolman plasenta
- Şiddetli polihidramniyos veya oligohidramniyos

c) Diğer nedenler

- Membranların rüptüre olması

Tokolitik ilaçlar

a) Beta-mimetikler:

Beta-1 reseptörler daha çok kalp, ince barsak ve yağ dokuda bulunurken, beta-2 reseptörler çoğunlukla uterus, kan damarları, bronşiyoller ve diafragmanın düz kas hücrelerinde bulunurlar. Beta adrenerjik agonistler bu hücrelerdeki intramembranöz reseptörlerine bağlanarak adenilat siklaz enzimini aktive ederler ve sonuçta hücre içi siklik adenozin monofosfat (cAMP) konsantrasyonu yükselir. cAMP miktarının hücre içinde artması sonucu bir seri hücresel reaksiyon başlar ve bunların sonucunda hücre içi kalsiyum seviyesi düşer. cAMP ayrıca myozin hafif zincir kinaz (MHZK) enziminin fosforilasyonunu sağlayarak MHZK'ın kalmoduline affinitesini azaltır. Sonuçta MHZK'ın

kalsiyuma olan duyarlılığı ve belli konsantrasyondaki aktivitesi azalır. Myometriyal hücrenin elektriksel potansiyelinin azalmasıyla kontraksiyonların durmasına neden olur. Beta-1 reseptörlere etki ederek kalp hızını da artırır. Maternal kalp atım hızı ilacın kan seviyesini gösterir. Eğer verilen dozda maternal taşikardi yoksa dozun yeterli olmadığı anlaşılır. Uterus kontraksiyonları devam ediyorsa ilacın infüzyon hızı nabız 120/dk oluncaya kadar artırılır^{68,69}.

Yan etkiler; Beta-mimetiklerin yan etkilerinin en yoğun görüldüğü sistem kardiyovasküler sistemdir. Vazodilatasyon sonucu kompensatuar mekanizma olarak kalp hızı, sistolik kan basıncı ve kardiyak output artar, diastolik basınç düşer, nabız basıncı yükselir. Aritmilerden de sıklıkla supraventriküler taşikardi görülür. Bu ajanların myokardial iskemi riski her zaman vardır. Nefes darlığı, hiperventilasyon, göğüs ağrısı ve göğüste sıkışma hissi diğer görülen yan etkilerdir. En tehlikeli ve ölümcül komplikasyon ise pulmoner ödemdir. İkiz gebeliği olup da tokolitik tedavi alan hastalarda pulmoner ödem riski daha sık olmaktadır. Betamimetikler, pankreasta reseptörlerini uyararak glukagon salınımına yol açarlar. Glukoneojenez ve glikojenoliz sonucu artan kan şekereine cevap olarak insülin salınımı artar, hücre içine potasyum girişi hızlanır, hipokalemi görülür.

İskelet kasındaki glikojenoliz sonucu ortaya çıkan laktik asid birikerek hiperlaktikasidemiye neden olur. Diabetik olgularda ciddi hiperglisemik ketoasidoza yol açabilir^{62,63}.

Bulantı, kusma, epigastrik ağrı, ileus ve ishal gibi diğer yan etkilere sahip betamimetikler, migren öyküsü olanlarda serebral vazospazma neden olabilirler. Myastenia gravis hastalığı olanlarda ise kas güçsüzlüğünü arttırabilirler. Ayrıca sinirlilik, saldırganlık, kaygı, sersemlik, güçsüzlük ve halüsinasyona neden olabilirler⁶⁸.

Fetüs üzerinde de taşikardi, hiperinsülinemi, laktik asidoz, kardiyak aritmi gibi sorunlara neden olduğu bildirilmiş fakat betamimetiklerin uzun dönemde olumsuz etkileri görülmemiştir.

Onbir randomize kontrollü çalışmada, 1332 kadında beta-mimetik ve plasebo etkisi incelenmiştir. Beta-mimetiklerin preterm eylemde 48 saat içinde doğum yapan kadın sayısını azalttığı ancak perinatal ölüm, neonatal ölüm ve respiratuar distres sendromunu azaltmada yararı olmadığı gösterilmiştir. Serebral palsy, yenidoğan ölümü ve nekrotizan enterokolit sonuçları arasında fark bulunamamıştır. Göğüs ağrısı, dispne, taşikardi, palpasyon, tremor, baş ağrısı, hipokalemi, hiperglisemi, bulantı, kusma, fetal taşikardi gibi yan etkiler nedeniyle tedaviyi kesme beta-mimetiklerle anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur^{71,72}.

Tüm tokolitik ilaçlar ve beta-mimetik ajanlar arasında en sık kullanılan ilaç olma özelliğini koruyan ritodrin hidroklorid ile ilgili ilk denemeler 1971 yılında başlamış olup, 1980 yılında tokoliz amacıyla kullanımına izin verilmiştir. İntravenöz (İV) uygulamadan sonra hızla terapötik düzeye erişir, yarılanma ömrü iki saattir. Kontraksiyonlar durana veya yan etkiler oluşana kadar doz artırılarak uygulanır. Eylem durdurulur ise infüzyon en az 12 saat sürdürülür.

Terbutalinin etki şekli, yan etkileri ve kontrendikasyonları ise ritodrine benzer. İntravenöz, subkutan veya oral yoldan verilebilir.

b) Kalsiyum kanal blokerleri:

Myometriyal hücre membranındaki kalsiyum kanallarındaki kalsiyum akımını inhibe ederek etki ederler. İntrasellüler kalsiyum azalması myometriyal kontraksiyonları bloke etmektedir. Bu grubun en iyi bilinen ilacı nifedipindir. Nifedipin etkili ve ucuz bir tokolitik ajandır. Üstün tokolitik özellikleri ve neonatal sonuçları nedeniyle beta-mimetikler terk edilerek nifedipin tercih edilmektedir. Ancak kullanımının kısıtlayıcı faktörü olarak uteroplasental kan akımındaki olumsuz değişiklikler rapor edilmiştir⁶⁸.

Nifedipin uterus düz kasında olduğu gibi diğer düz kaslarda da (Özellikle damar duvarı) gevşemeye neden olur. Bunun sonucunda hipotansiyon, refleks taşikardi, baş ağrısı ve ciltte kızarıklık gibi yan etkiler görülür ancak sıklığı azdır^{68,69}.

c) Magnezyum sülfat:

Magnezyum sülfat, uzun yıllardır eklampsi nöbetlerinin önlenmesinde başarıyla kullanılmış bir ilaçtır. Bu tedavi sırasında uterus kasılmalarının azaldığı fark edilerek tokolitik ajan olarak da kullanılmaya başlanmıştır. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, magnezyumun sarkoplazmik retikuluma girmek için kalsiyumla yarıştığı ve böylece intrasarkoplazmik kalsiyum depolarını düşük bir seviyeye indirmediği ve uterus kasılmasını azalttığı görüşü ağırlık kazanmaktadır⁷⁰.

Beta-mimetiklerden daha zayıf etkili olmakla beraber daha iyi tolere edilir. Beta-mimetiklerin kontrendike veya toksik olduğu durumlarda kullanılır. Uterus kontraksiyonların durması için gerekli serum konsantrasyonu 4.8-8.4 mEq/L arasında olmalıdır. İlacın atılımı böbrekler yoluyla olduğundan böbrek fonksiyonların ve idrar miktarının izlenmesinin önemi büyüktür. Yan etkileri respiratuar depresyon ve pulmoner ödemdir. Fetusta neonatal hipotoni ve uyku hali görülebilir^{68,69}.

d) Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİD):

Prostaglandinler myometriyal "gap junction"ları arttırarak uterin kontraksiyonları uyarırlar. NSAİD'lar siklooksijenaz enzimini inhibe ederek prostaglandin sentezini kontrol altına alırlar. Prostaglandinlerin servikal olgunlaşmayı sağlayıcı ve uterin kontraksiyonları başlatıcı etkisini bloke ederler.

En sık kullanılan indometazindir. Oral ya da rektal uygulanabilir. Annede gastrointestinal sistemde bir takım yan etkiler görülebilir. Bulantı ve midede yanmaya yol açabilirler; peptik ülser ve kanama bozukluklarında kullanılmamalıdır⁶⁹.

Gebeliğin 34. haftasından sonra kullanımı fetal duktus arteriozusta kapanmaya ve fetal dolaşımın bozulmasına neden olmaktadır. Fetal kan akımını ve idrar atılımını azaltarak oligohidramniyosa sebep olmaktadır. Ayrıca, doğum sonrasında artmış intrakranial kanama, nekrotizan enterokolit riskleri vardır.

İndometazin 100 mg rektal yükleme dozunu takiben 4-6 saatte bir oral 25-50mg idame dozu verilerek uygulanır. Potansiyel yan etkilerinden dolayı kullanımı 48 saatle ve 32 haftanın altındaki gebeliklerde sınırlandırılmıştır⁷¹.

e) Oksitosin antagonistleri:

Atosiban, oksitosin reseptörlerini kompetitif olarak inhibe eden bir maddedir. Preterm doğumu geciktirmede etkili olup maternal açıdan güvenlidir. Ancak perinatal mortalite ve morbidite üzerine etkileri tartışmalıdır. Etkili olmasına rağmen oldukça pahalı bir ilaçtır⁶⁸.

Kortikosteroid uygulaması

Preterm eylemin tokolitiklerle geciktirmeye çalışılmasının amaçlarından biri akciğer matürasyonunun sağlanması için zaman kazanmaktır. Respiratuar distress sendromu (RDS), 32 haftadan önce doğan bebeklerin %40-50'sini ilgilendiren önemli bir komplikasyondur. Preterm eylemdeki gebe kadınlarda fetal akciğer matürasyonunu arttırmak için kortikosteroid ilk kez 1972 yılında kullanılmıştır. Fetal akciğerde etkisini tip 2 pnömositlerden sürfaktan sentez ve salınımını arttırarak yapmaktadır. Randomize kontrollü çalışmaların meta-analizleri prenatal kortikosteroid uygulamasının RDS insidansını önemli bir ölçüde azalttığını açık bir şekilde göstermiştir.

Prenatal kortikosteroid uygulamasının neonatal ölüm, intraventriküler kanama (IVH) riskini azalttığı ve neonatal yoğun bakımda kalma süresini azalttığı gösterilmiştir. 24-34 gestasyonel haftalar arasında preterm eylemdeki kadınlara kortikosteroid tedavisi uygulandığında fetal sürveyin arttığı görülmüştür. Bu tedavi betametazon ile her 24 saatte bir 12 mg im 2 doz veya deksametazon ile her 12 saatte bir 6 mg im 4 doz şeklinde uygulanır^{71,72}.

Erken Membran Rüptürü

Fetal membranlar, normalde uterus kavitesini döşer ve fetusu tamamen çevirir. Membranlar, ince ve içte olan amniyon (0.02-0,5 mm), kalın ve dışta olan koriondan oluşmuştur. Bu iki membran arasında amniyonun rejenerasyonu için gerekli olan kollajenden zengin bağ dokusu vardır. Korionu yapan hücreler,

blastosist oluşumunun hemen ardından belirir, amniyon ise 7-8. günlerde, şekillenmiş embriyonun dorsal yüzünde ortaya çıkar. Amniyon ve korion, anatomik olarak farklı orijinlidirler. Membranlardaki büyüme mitotik aktivite ile 28 gebelik haftasına kadar devam eder ve bundan sonra kesenin büyümesi, gerilmesiyle gerçekleşir. İki membran, genellikle birbiri üzerinden kayar ve doğumda birbirinden kolaylıkla ayrılır⁴.

28. Gebelik haftasından sonra amniyon tek katlı kubiodal hücreden oluşur, korion ise 4-6 sıralı poligonal hücrelerden oluşmuştur^{5,6}. Amniyon koriona göre daha fazla gerilme kuvvetine sahiptir ve ikisi birlikte daha fazla basınca karşı koyarlar.

Gebelik ilerledikçe zarlarda meydana gelen biyokimyasal ve biyofiziksel değişikliklere bağlı olarak zayıflama olur. Gebelik ilerledikçe kollajen içeriği azalır. Kapalı bir serviksteki zarların yırtılması için gereken basınç, 3-4 cm açıklığı olan serviksteki zarların yırtılması için gereken basınçtan azdır^{5,6}.

Amniyon ve korion membranları ile çevrelenmiş olan amniyon sıvısı fetusun normal işlevleri, büyümesi, gelişimi ve hareketleri için uygun ortamı yaratır. Kas gelişimini ve somatik büyümeyi sağlar. Amniyotik sıvı ayrıca fetusun solunum sisteminin gelişmesini, ısı transferini, umbilikal kordonun serbest hareketliliğini ve fetusun travmalardan korunmasını sağlar. Amniyotik sıvı, membranlar ile fetusu vajen ve serviksten ulaşılabilecek mikroorganizmalardan korur. Membranlar, aynı zamanda prostaglandin gibi önemli maddelerin oluşması için gerekli fosfolipidlerin deposudur^{4,5}.

Erken membran rüptürü fetal zarların doğum başlamasından en az bir saat önce yırtılması ve amniyon sıvısının akmasıdır, böylece fetus ve dış ortam arasındaki bariyer yıkılmış olur. EMR 37 gebelik haftasından önce meydana gelirse, preterm prematür membran rüptürü denir. Etyoloji, komplikasyon ve sonuçlar açısından bu iki durum birbiri ile benzerdir; ama preterm erken membran rüptüründe membran yırtılmasında asıl rol oynayan nedenin koriodesidual bölgedeki enfeksiyon olduğu düşünülmektedir²⁶.

Membranın yırtılması ve doğumun başlaması arasında latent bir devre vardır. Bu süre erken membran rüptüründe 0-12 saat iken gebelik haftası küçüldükçe uzamaktadır. Termde eylem, membran rüptürünü takiben 24 saat içinde %90 oranında başlarken, 28-34 gebelik haftalarında %50 gebede doğum 24 saat içinde, %80-90'ında ise 1 hafta içinde başlamaktadır. 24-26 haftadan küçük gebeliklerin %50'sinde doğum 1 hafta içinde başlamaktadır⁴.

İnsidans

Erken membran rüptürü, tüm gebeliklerin %10'unda görülmekle birlikte olguların % 60-80'i term gebelerde, %20-40'ı 37. haftadan küçük gebelerde meydana gelmektedir⁶. Preterm erken membran rüptürü tüm doğumların %2-3 ünde görülmekte olup, preterm doğumun en sık nedenidir¹⁰.

Etyoloji

Preterm erken membran rüptürü etiyopatogenezi tam olarak bilinmemektedir. Suçlanan bazı faktörler genital yol enfeksiyonları veya bazı mikroorganizmalarla kolonizasyonu, mekanik zarar, sigara, bazı vitamin ve besin eksiklikleri, koitus, düşük sosyoekonomik durum, gebelikte kanama ve plazminojen aktivasyonudur. Maternal kilo, travma veya mekonyum ile preterm erken membran rüptürü arasında ilişki bulunmamıştır^{8,9}.

Polihidramniyos da zarları aşırı gerip zayıflatabilir ve bu preterm erken membran rüptürüne neden olabilir. Serklaj ve amniyosentez gibi girişimler sonrası preterm erken membran rüptürü görülebilir. İkiz gebeliklerde ve daha önce preterm erken membran rüptürü öyküsü olanlarda preterm erken membran rüptürü sık görülmektedir. Servikal yetersizlik olgularında zarlar bir süre vajen içine kabardıktan sonra sıklıkla yırtılır^{4,5}.

Enfeksiyon

Preterm erken membran rüptüründe en önemli nedenin enfeksiyon olduğu düşünülmektedir. Enfeksiyon membranları zayıflatır ve rüptüre neden olur. PPRM ve preterm doğumun büyük kısmında amniyotik sıvıda patojen mikroorganizmalar gösterilmiştir. Prematürite ile ilişki kurulan mikroorganizmalar

neisseria gonorrhoea, B grubu streptokoklar, bakteroides türleri ve diğer anaeroblar, trichomonas vaginalis, chlamydia trachomatis ve mycoplazmalardır^{9,11}.

Birçok çalışmada bakterial vajinozis ile preterm doğum ve PPRM arasında ilişki bulunmuştur^{1,5}. PPRM'de, olasılıkla ascendan enfeksiyonla bakterilerin içerdikleri kollegenaz enzimi, membran kollegenaz aktivitesine ve dayanıklılığına etki ederek membran rüptürüne neden olmaktadır. Bu, özellikle B grubu streptokoklar, s.aureus ve bakteroides türleri için geçerlidir¹⁴. Proteazlar eksojen (Enfeksiyon yapan mikroorganizmalar) veya endojen kaynaklı (Mekonyum, amniyon sıvısı veya maternal doku) olabilir. Proteazların membranları zayıflatarak PPRM'a neden olduğu düşünülmektedir¹⁸.

PPRM' lu olgularda fetal kord immunglobulinleri olan IgA ve IgM seviyeleri kontrol grubundan anlamlı yüksek bulunmuştur. PPRM'lu olgularda immunglobulinler, rüptürden sonra ilk 12 saat içinde veya rüptürü izleyen 72 saat içinde pik yapmaktadır. İmmunglobulinlerin ilk 12 saat içinde pik yapması rüptürden önce enfeksiyon varlığını göstermektedir^{5,6}.

Vajinal PH

PPRM ile ilgili görülen N.gonorrhoea, B grubu streptokoklar ve anaeroblar vajen pH'ını yükseltirler. Yapılan çalışmalarda vajinal pH'ın 4.5'den yüksek olan olgularda PPRM riskinin vajinal pH'ın 4.5 veya altında olan olgulara göre arttığı bildirilmiştir^{14,16}.

Sigara

Sigara içen kadınlarda PPRM daha sık görülmektedir. Sigara gebenin beslenmesini olumsuz etkiler, özellikle askorbik asid düzeyini azaltır. Ayrıca sigara, immunitiyi bozar ve enfeksiyonlara yanıtı azaltır. Nikotin arteriolar konstriksiyona neden olarak desidual iskemi oluşturur. 34 gebelik haftasından önce PPRM, sigara içenlerde içmeyenlere göre 3 kat fazladır. Bu risk, terme kadar devam eder¹⁰. Gebeliğinin herhangi bir döneminde vajinal kanama geciren gebede sigara içimi de varsa PPRM riski artmaktadır⁸.

Servikal yetmezlik

Servikal yetmezlik varlığında membranlar daha fazla vajinal bakteri ile ilişkilidir. Bu durumda enfeksiyon ve PPRM riski artar. Serklaj sonrasında PPRM görülebilir. Özellikle acil yapılan serklajda, korioamniyonitis ve PPRM riski artmaktadır^{5,6}. İkinci trimesterde serviksin transvajinal USG ile değerlendirildiği ve servikal uzunluğun < 25mm olduğu olgularda, preterm doğum ve PPRM riskinde artış olduğu ileri sürülmektedir^{17,18}.

Tanı

Olguların %90'ında vajinal bol sıvı akışının olması PPRM'u belirtir ancak bazı olgularda yalnızca kesintili ve az miktarda akıntı veya perineal ıslaklık vardır. EMR olmaksızın idrar kaçırma, servikal ve vajinal bol akıntı ile de aynı durum oluşabilir⁶.

Gebenin muayenesi aseptik koşullarda kuru bir spekulumla yapılmalıdır. Vajinal muayenede vajen arka forniksinde sıvı biriktiği görülür. PPRM, 24 saatten önce oluşmuş ise vajen sadece ıslaktır. Valsalva manevrası yapılırsa kanal servikalden vajene sıvı akımı izlenebilir. Amniyotik sıvı kalmamışsa veya fetal kısımlar kanal servikali kapatıyorsa bu akım izlenmeyebilir^{6,12}.

Serviksin dijital muayenesi, PPRM tanısı kesinleştikten sonra yapılmamalıdır. Doğum 24 saat içinde planlanıyorsa yapılabilir. Tek bir dijital muayenin bile, amniyonitis ve neonatal enfeksiyonu artırdığı bildirilmiştir⁵.

PPRM tanısı, her zaman kolay olmayabilir. Bu nedenle pek çok test geliştirilmiştir. En çok kullanılanlardan biri, vajinal pH ölçümüdür. Gebelikte normal vajen pH'ı 4.5-6.0 arasında değişir. Amniyotik sıvı pH'ı ise 7.1-7.3'dur. PH tayini için nitrazin kâğıtları kullanılabilir. PH 6.5 üzerinde ise rengi sarı yeşilden koyu maviye çevrilir. Ortamda kan, semen, vajinal enfeksiyon, alkali antiseptikler ve ender olarak alkali idrar varsa yalancı pozitiflik %1-17 arasında değişir. Yalancı negatiflik oranı %3-5 arasındadır ve uzamış PPRM olgularında görülebilir^{13,14}.

Amniyotik sıvının kristalizasyonu da, PPROM tanısında kullanılabilir. Vajen arka forniksten kuru bir pamuklu çubukla alınan sıvı örneği bir lam üzerine yayılarak beş dakika kurutulur, sonrasında mikroskop altında amniyotik sıvının tipik eğrelti otu manzarası (Fering), %85-98 oranında görülür. Servikal mukusta daha yaygın ve çiçeksi görünümdeki fern paterni ile yanlış pozitif sonuç verebilir. Fern testi mekonyum, vajinal pH' da değişiklikleri ve kan: amniyon sıvı oranı 1/5 oluncaya kadar etkilenmez. Kan, nemlendiriciler, vajinal akıntılar yanlış negatif sonuç verebilir¹³.

İntraamniyotik boyama testleri ise fetusu boyamaları, mekonyumu maskelemeleri ve fetuse zararlı etkilerinden dolayı kullanılmamaktadır. Çoğunlukla indigo carmine amniyosentez yolu ile verilip transservikal boyanma izlenir. Metilen mavisi yenidoğanda hemolitik anemi ve hiperbilirubinemi yaptığı için kullanılmaz¹⁴.

Ultrasonografi kolay uygulanabilirliği ve yan etkisinin olmamasından dolayı PPROM tanısında sık kullanılmaktadır. Aynı zamanda fetal prezentasyon, gestasyonel yaş ve tahmini fetal ağırlık değerlendirilir. Spesifik olmamasına karşın, azalmış sıvı volümü PPROM tanısını destekler. Amniyon sıvısının normal olması, PPROM tanısını dışlamaz^{5,6}.

Erken Doğum Eylemi Öngörüsünde Biyokimyasal Belirteçler

Fibronektin

Fetal zarlardaki hasar sonucu serviks ve vajene fetal fibronektin salınımı olduğu ve bunun preterm prematür membran rüptürünün bir göstergesi olabileceği ileri sürülmüştür. Fibronektinler, plazma ve hücre dışı matriksinde bulunan glikoproteinlerdir. Mekanik veya inflamatuvar travma sonrası, fetal fibronektin amniyotik sıvı ve plasentada saptanır. Preterm eylem başlamadan önce fetal fibronektinin serviks ve vajene salınacağı ve bu faktörün saptanması preterm eylemin önceden belirlenebileceği düşünülmüştür. Normal gebelerde değeri, 50 ng/ml'nin altındadır. Fetal fibronektinin serviks ve vajendeki düzeyleri, komplikasyonsuz gebelerde 50 ng/ml'nin altındadır. PPROM'u olan gebelerin

%50-93.8'inde servikovajinal örneklerde fetal fibronektin, 60 ng/ml.nin üzerinde bulunmuştur^{21,22}.

C- Reaktif Protein (CRP)

PPROM etyolojisinde enfeksiyonun rolü giderek ağırlık kazanmaktadır. Enfeksiyonun bir akut faz reaktanı olan CRP, hızlı artan ve yarılanma süresi kısa olan bir reaktandır. Preterm membran rüptürü nedeni ile izlenen 203 gebenin CRP değerleri, zar kültürleri ve histolojik bulgular karşılaştırıldığında, yüksek bulunan CRP'nin amniyotik sıvı enfeksiyonunu gösterdiği bildirilmiştir^{10,18}.

Alfa fetoprotein (AFP)

Maternal serum alfa fetoprotein düzeyinin ikinci trimesterde artışı, preterm erken membran rüptürü ve preterm eylem ile ilişkili bulunmuştur²².

Amniyotik sıvı interlökin-6 düzeyleri

Preterm prematür membran rüptürü saptanan gebelerden amniyosentez ile alınan örneklerde IL-6 düzeyinin ≥ 11.3 ng/ml olması halinde %100 duyarlılık ile amniyotik sıvıya mikrobiyal invazyon olduğu gösterilmiştir^{21,22}.

Amniyotik sıvı glukoz düzeyi

İntraamniyotik enfeksiyonun araştırılmasında, amniyotik sıvıdaki glukoz değerlerine bakılmış ve enfeksiyonu olanlarda anlamlı şekilde düşük düzeyler saptanmıştır²³.

Vajinal- servikal pH

Preterm eylem veya PPRM ile komplike olgularda vajinal pH, vajen florasındaki bozulmaya bağlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu olgulardan G. vaginalis, trichomonas vaginalis, bakteroides, klamidya, mikoplazma hominis, kandida albicans ve stafilokokus aureus izole edilmiştir^{21,22}.

Prematür Preterm Erken Membran Rüptüründe Komplikasyonlar

Prematür preterm membran rüptürünün en önemli komplikasyonları, prematurite, maternal ve fetal enfeksiyonlar, umbilikal kord basısına veya

kordon sarkmasına bağlı hipoksi ve asfiksi, pulmoner hipoplazi ve fetal deformitelerdir^{4,6}.

Premetür Preterm Erken Membran Ruptürünün nonenfeksiyöz riskleri

- a) Kord prolapsusu: Verteks olmayan prezentasyonda siktir.
- b) Sezaryen oranının artması: İndüksiyona yanıt vermeme, malprezentasyonlar.
- c) Ablasyo plasenta: PPROM'larda %5-6 oranında bulunmuştur.
- d) Pulmoner hipoplazi: EMR haftası ile ters orantılıdır. 19. haftada %50, 22.haftada %25 ve 26. haftadan sonra % 10'dan az bulunmuştur.
- e) Respiratuvar distres sendromu.

Erken doğum

Membran ruptürünü izleyerek gebelik yaşı ile ters orantılı olarak doğum ağrıları başlar. Erken gebeliklerde membran ruptürü ile eylemin başlaması arasındaki latent period uzun iken, terme yaklaştıkça kısalır. 28-34 gebelik haftalarında %50 olguda 24 saat içinde, %80-90 olguda 1 hafta icinde doğum ağrıları başlar. 24-26 gebelik haftalarında ise ancak %50 gebede doğum ağrıları 1 haftada başlar²⁸.

Enfeksiyon

Membranların erken ruptürü anne ve fetuste enfeksiyon riskini artırır. Maternal enfeksiyon riski sosyoekonomik duruma, gebelik haftasına, latent period suresine, amniyotik sıvı volümünene bağlıdır. Latent period uzadıkça (Özellikle 24 saati gecen olgularda) enfeksiyon riski de artmaktadır. Korioamniyonitis insidansı, PPROM'da %15-25 arasındadır. Endometrititis, doğumdan önce veya sonra gelişebilir, myometrium hatta parametriumu yayılabilir. Korioamniyonitis sonucu endometrititis gelişebildiği gibi sepsis, dissemine intravasküler koagülopati, renal yetmezlik ve yetişkin tipi respiratuvar distres sendromu ortaya çıkabilir¹⁸.

Korioamniyonitis nedeni olan mikroorganizmalar çok çeşitli olup, en önde gelenler aerobik ve anaerobik streptokoklar, aerobik koliform gram negatif bakteriler, bakteriodes ve fusobakterium türü anaeroblar başta olmak üzere diğer anaeroblardır¹⁴. PPRM varlığında, yenidoğanda enfeksiyon riski%1.4 artmaktadır. Korioamniyonitis gelişmişse bu oran %8.7'ye çıkar^{1,14}.

Pulmoner hipoplazi ve fetal deformiteler

Normal akciğer gelişimi ve normal solunum hareketleri için yeterli amniyon sıvısı gereklidir. Özellikle 22. gebelik haftasının altında ve uzun süren oligohidramniyos olgularında pulmoner hipoplazi gelişebilir. Oligohidramniyosun ortaya çıkardığı bası ile abdomen diafragmayı yukarı iter, akciğer kompresyonu meydana gelir ve fetal akciğer sıvısı boşalır. Bu sıvıyı azlığı ve yokluğunda akciğer maturasyonu sağlıklı olmaz⁶. PPRM ilk trimesterde oluşmuş ise, multiple ciddi fetal deformiteler görülebilir⁵.

Prematür Preterm Erken Membran Ruptüründe Tedavi

Prematür preterm erken membran rüptürü olan gebelerde yönetim pek çok faktöre bağımlı olarak değişir. Bunlar gestasyonel yaş, neonatal yoğun bakım olanağı, maternal / fetal enfeksiyon varlığı, eylemin başlayıp başlamaması, fetal prezentasyon, fetal kalp hızı, fetal akciğer maturitesi, servikal durum olarak sıralanabilir.

Böyle gebelerde; intrauterin enfeksiyon, dekolman plasenta, tekrarlayıcı fetal bradikardi veya kordon sarkması açısından yüksek risk veya şüphe varsa acil doğum endikasyonu vardır. Bu koşulların hepsi için geçerli olarak; gözlemsel tedavi yapıldığında fetal iyilik hali bozulabilir ve doğum dışında herhangi bir terapotik tedavi mümkün değildir³⁶.

Uzman yenidoğan yoğun bakım olduğu sürece; akciğer maturasyonu belgelenmiş 34 hafta ve üzeri gebeliklerde gözlemsel tedavi yerinde doğumun gerçekleştirilmesi maternal ve fetal sonuçlar açısından daha iyidir³⁶.

Term ve preterm erken membran rüptürü olan hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda; genellikle mekonyum ile boyalı amniyon sıvısı olanlara, hem

klirik hem subklirik koryoamniyonitin ve pozitif amniyotik sıvı kültür oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Mekonyum serbest bakteri gelişimini arttırarak ve nötrofillerin fagositik kapasitesini düşürerek enfeksiyona yatkınlık oluşturur. Bununla birlikte, bazı durumlarda mekonyum benzeri boyama aslında desidual hemoraji ile ilişkili bir pigment bulunduğundan ablasyo ile de ilişkili olabilir. PPRom ve mekonyum ile boyalı amniyon sıvısı olan hastalar koryoamniyonit belirtileri açısından değerlendirilmelidir. Koryoamniyonit bulguları yokluğunda, yalnız mekonyum müdahale için bir endikasyon değildir^{37,39}.

Antenatal kortikosteroid uygulaması

Glukokortikoidler 32 haftadan küçük tüm PPRom gebelere verilmelidir. Bu öneriyi destekler nitelikte randomize çalışmaların sonucunda; maternal veya neonatal enfeksiyonda bir artış olmaksızın neonatal lm, RDS, İVK, NEC ve neonatal solunum desteği süresi anlamlı olarak azalmıřtır⁴⁰.

PPROM olan gebelerde 32 hafta sonra antenatal glukokortikoid kullanımı oldukça tartışmalıdır. Bu gestasyonel yaşta tedavi her zaman fayda ile sonuçlanmaz. Ancak genel uygulama olarak; fetal akciğer gelişimi tamamlanmadığı belgelenmiş ve koryoamniyonit için hiçbir kanıt yoksa antenatal glukokortikoid yapılır³⁶.

Yapılan alışmalarda; PPRom'u olan gebelerde 32 haftadan sonra antenatal glukokortikoid tedavisinin önemli bir yararı bulunamamıştır. Bazı klinisyenler 32 haftadan sonra PPRom gebeye; koryoamniyonit risk artışı ile ilgili endişeler ve kanıtlanmış bir yararı olmadığı için antenatal glukokortikoid uygulamaktan kaınırlar⁴⁰.

Antibiyotik profilaksisi

Antibiyotik profilaksisi gerekçesi; enfeksiyon PPRom un hem nedeni hem sonucu olarak görülmesi ve erken doğum ile ilgili olmasdır. Antibiyotik tedavisinin amacı maternal ve fetal enfeksiyon sıklığını azaltmak ve erken doğum başlangıcı ertelemektir. Enfeksiyonu azaltmak önemli çünkü; koryoamniyonit ile membran rüptürü süresi, serebral palsi gelişimi veya

nörogelişimsel bozukluk gelişimi arasında bir ilişki olduğu yapılan çalışmalarda belirtilmiştir^{56,57}.

37 haftanın altında 6800 kadını içeren 22 plasebo kontrollü çalışmanın yapılan kohran analizinde antibiyotik ve plasebo alan gruplar karşılaştırılmış. Plasebo/tedavi ile karşılaştırıldığında, antibiyotik kullanımı, koryoamniyonit sıklığında anlamlı bir azalma ile ilişkili (RR 0.66, 0,46-0,96 % 95 CI) bulunmuştur^{60,61}.

Herhangi bir antibiyotik rejiminin (ilaç, doz, süre) diğerine göre daha iyi olduğunu belirlemek için yeterli veri yoktur ancak amoksisilin-klavulanat rejiminin neonatal nekrotizan enterokolit riskinde artma (RR 4.72, 1,57-14,23 % 95 CI) ile ilişkili bulunmuştur⁴⁰.

Antibiyotik olarak ana pelvik patojenlere karşı makul aktivitesi olan bir rejimi kullanılmalıdır. Ekspektan tedavi uyguladığımız tüm PPRM hastaları için 7 günlük antibiyotik profilaksisi verilmelidir⁵⁶.

Önerilen 48 saat süreyle ampisilin 2 gr intravenöz her altı saatte ve ardından ek olarak beş gün süreyle amoksisilin vermektir (Ağızdan, günde iki kez 500 mg oral ya da günde üç defa 875 mg) . Buna ek olarak, Azitromisin (1 gr oral olarak) tek bir doz verilmesini tavsiye edilmektedir. Ampisilin özellikle grup B streptokoklar, birçok aerobik gram-negatif basiller ve bazı anaeroblara hedef alır. Azitromisin, özellikle genital mikoplazmaları hedefliyor bunlar koryoamniyonitin önemli nedenleri olabilirler. Tek doz 1 gr uygulama neonatal konjonktivit ve pnömoninin önemli bir nedeni olan Chlamydia trachomatis için koruma sağlar⁴⁰.

Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Maternal-Fetal Tıp Birimleri Ulusal Ağı Enstitüsü tarafından yapılan çalışmalar sonucunda membran rüptürü sonrası bebekte morbiditenin azaltılması için antibiyotik tedavisi denemelerinde kullanılan rejimlerin etki açısından benzer olduğunu gösterilmiştir^{28,29}.

Penisilin allerjisi durumunda hastanın öyküsü anafilaksi için bir "düşük risk" öngörüyor ise; Sefazolin 1 gr intravenöz her 8 saatte 48 saat boyunca

uygulanır takiben Sefalekssin 5 gün boyunca 500 mg oral günde 4 kez önerilir. Bu ilaçlar neonatal enfeksiyonun iki önemli etkeni Grup-B Streptokok (GBS)ve Escherischia Coli için etkilidir. Ayrıca tek oral doz 1 gr Azitromisin uygulaması da önerilmektedir.

Hastanın öyküsü anafilaksi için bir "yüksek risk" öngörüyorsa; (Örneğin, anafilaksi, anjioödem, solunum sıkıntısı, ürtiker, bu belirtiler ilaç uygulamasının 30 dakika içinde meydana geliyorsa) Klindamisin iv 900 mg 48 saat boyunca her 8 saatte bir artı 24 saat arayla iki doz Gentamisin 7 mg / kg ardından beş gün boyunca oral Klindamisin 300 mg her 8 saatte bir verilir. Ayrıca tek oral doz 1 gr Azitromisin uygulaması da önerilmektedir⁴⁰.

Profilaktik antibiyotik ilaca dirençli mikroorganizmaların ortaya çıkması için seçici baskı oluşturuyor olabilir. Buna ek olarak, profilaktik antibiyotik almış hastalarda klinik enfeksiyon tanısı veya tedavisi daha zor olabilir bu nedenle klinik bir endişe oluşmaktadır²⁷.

Aşıkâr enfeksiyonunun tedavisi

Aşıkâr enfeksiyonu olan gebeler, profilaksi yerine tedaviyi gerektirir. Tanımlanabilir bir genital sistem enfeksiyonu (Örneğin, gonore, klamidya, bakteriyel vajinit) var olan PPROM'lu kadınlara hedefe yönelik antibiyotik verilmelidir^{27,28}.

Grup- B Streptokok profilaksisi

GBS test sonuçları pozitif veya bilinmeyen ve doğumun yakında olduğu durumlarda grup b streptokok profilaksisi endikedir. Ancak genellikle son beş hafta içinde negatif GBS test sonuçları olan kadınlara verilmez. Yukarıda tanımlandığı gibi (Ampisilin 2 g 6 saatte bir 48 saat boyunca i.v.) İV PPROM profleksisi; GBS ile kolonize olup başvuru sırasında eylemde olan ve 48 saat içinde doğumun gerçekleşeceği hastalara yeterli tedaviyi sağlamalıdır. Devamında oral Amoksisilin ile takip edilen bu iv ampisilin rejimi azitromisin ile kombine edilerek genellikle 7 gün süre ile verilir. Bu rejimi takiben antibiyotikler

kesilmelidir. Eğer hastanın GBS kültürü pozitif ise, daha sonra doğum sırasında GBS kolonizasyon için özel profilaksi devam edilmelidir⁶⁰.

Tokoliz

Tokoliz kullanımı tartışmalıdır, tokoliz kullanımında yeterli veriler olmadığı için tokoliz kullanımı hakkında kanıta dayalı öneriler yapılamamaktadır. Doğum eylemi ilerlemiş kadınlarda tokolitik etkisi muhtemel değildir.

Birçok klinisyen doğum eylemi ilerlemiş kadınlar dışında 32-34 hafta gebeliği ve kontraksiyonları olan hastalarda glikokortikoid tedavisinin tamamlanması için doğumu 48 saat geciktirmek amacı ile tokoliz başlanmasını uygun görürler^{27,28}.

Preterm PROM'u olan kadınların gebelik sonuçlarının değerlendirildiği tokoliz alan ve almayan gebelerin incelendiği sistematik olarak gözden geçirilen çalışmalarda; tokoliz ile doğumun gecikmesi, 48 saat içinde daha az doğum (RR 0.55, 0,32-0,95% 95 CI) ve koryoamniyonit riskinde artış yönünde bir eğilim (RR 1.62,% 95 CI 1,00-2,61) ancak perinatal morbidite ve mortalitede anlamlı bir iyileşme ile ilişkili bulunmuştur⁴⁰.

Hospitalizasyon

Bir kaç istisna dışında PPRM 'u ve tanı sırasında canlı fetusu olan gebeler doğuma kadar hastaneye yatırılmalıdır. Hastalara modifiye yatak istirahati verilir. Sık sık enfeksiyon ve doğum açısından değerlendirilir. Ayaktan tedavide rutin bir tedavinin önerilmesi, bu yaklaşımın güvenliği belirlemek için daha fazla çalışmanın yapılması gerekmektedir. Özellikle ciddi maternal enfeksiyon ve hızlı doğum olasılığı ele alınması gerekir⁴⁰.

Progesteron tedavisi

Progesteronun verilmesi PPRM'lu kadınlarda herhangi bir yararı olduğuna dair hiçbir kanıt yoktur. PPRM olan kadınlarda progesteron takviyesinin potansiyel değeri için PPRM'lu 20-30 haftalık gebeliği olan 69 kadının değerlendirildiği bir randomize çalışma yapılmıştır. Gruplar arasında

linik olarak anlamlı farklılığın tespit edilememesi, çalışmadaki örnek gruplarının nispeten küçük olmasından dolayı olabilir.

Prematür preterm membran rüptüründe progesteronun etkisi net olarak kanıtlanana kadar hastalara profilaktik progesteron tedavisi önerilmez. Bir önceki gebeliğinde preterm eylem veya PPRM olan ve bu nedenle progesteron alan kadınlarda; PPRM tanısı konulduğunda progesteron tedavisini kesilir³⁹.

Doğumun zamanlaması

Gebelik haftası 34 haftanın altında ise; genel olarak komplike olmayan PPRM'lu kadınların 34 gebelik haftasından önce doğum yaptıklarında fetus için en büyük risk prematüredir. Bu nedenle komplikasyon olmayan durumlarda (Örneğin; enfeksiyon, dekolman, kordon sarkması, değişken fetal prezentasyon, güven vermeyen fetal değerlendirme) doğum geciktirilebilir⁴⁰. Antenatal steroid, 7 gün profilaktik antibiyotik ve 48 saat tokolitik uygulanmalıdır. Gebelik haftası 34. haftaya ulaştığında; fetal akciğer matürasyonunu test etmek için vajinal kaftan amniyotik sıvı aspire edilir. Test neonatal solunum riskini düşük gösterirse; bekleme tedavisinde oluşabilecek maternal ve fetal komplikasyona göre prematurite riskleri daha az olduğu düşünüldüğü için doğum başlatılmalıdır. Amniyon sıvısı aspire edilemezse ya da test sonucu neonatal solunum problemleri açısından yüksek riski gösterirse en azından 36. gebelik haftasına kadar yeniden amniyon sıvısı örnekleme yapılmadan gebelik izlemine devam edilmelidir. Ancak hastada enfeksiyon kanıtları varsa, dekolman düşünülüyorsa, doğum eylemi başlarsa, güven vermeyen fetal değerlendirilme varsa doğum daha erken planlanabilir^{28,29,30}.

Doğum yöntemi

Vajinal doğum için kontrendikasyon yoksa hastaların çoğu spontan veya indüksiyon ile vajinal yolla doğum yapabilirler. Sezaryan ile doğum standart endikasyonlar için yapılır, aksi halde indüksiyon başlanır. Servikal olgunlaşmanın oluşup oluşmadığını belirlemek için dijital servikal muayene

yapılır. Serviks uygun ise oksitosin standart protokollere göre indüksiyon için uygulanır. Servikal olgunlaşma oluşmuşsa indüksiyon için prostoglandinler yerine daha kolay titre edilen oksitosini tercih edilir. Uygun olmayan serviks varlığında Misoprostol uygulaması yararlı olabilir ve doğumun oluşturulmasında etkilidir^{27,28}.

Prematür preterm membran rüptürü olan kadınları içeren 15 randomize çalışmanın metaanalizlerinde misoprostol ve oksitosin uygulanmasından sonra 12 -24 saat içinde vajinal doğum oranlarının benzer olduğu rapor edilmiştir. Misoprostolun optimum dozu ve kullanım yolu ayrıca tespit edilmemiştir. Prostaglandin E2 uygun bir alternatiftir. PPRM'lu kadınlarda servikal olgunlaşma için mekanik güvenliği ile ilgili az bilgi vardır. Yabancı cisimlerin enfeksiyon riskini artırma endişesi nedeni ile foley balon yerleştirilmesi gibi yöntemler kullanılmamalıdır^{30,31,32}.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma önce Ankara Dışkapı Eğitim ve Araştırma Hastanesi 24/09/2012 tarihli ve 04/14 sayılı etik kurul kararınca ve daha sonra Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 25/04/2013 tarihli ve 2013/163 sayılı kararınca onaylandı.

2012 yılı eylül - aralık ayları arasında Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Hastanesi Yüksek Riskli Gebelik Servisine yatırılan ve 25-36. gebelik haftası arasında preterm erken membran rüptürü tanısı alan 30 gebe çalışmaya alındı. Kontrol grubu olarak da, gebelik kontrol muayenesine gelen sağlıklı, yakınması olmayan 25-36. gebelik haftasındaki 30 gebe çalışmaya alındı. Preterm erken membran rüptürü grubuna (Grup 1); kuru spekulum muayenesi ile amniyon sıvısının gelişi gözlenen gebeler alındı. Kontrol grubuna (Grup 2) hiçbir yakınması olmayan sağlıklı gebeler alındı.

Hastaların değerlendirme ve takibinde aşağıdaki 5 basamak uygulandı.

A. Anamnez

B. Fizik muayene ve pelvik muayene (Steril spekulum muayenesi dahil)

C. Laboratuvar inceleme: Preterm membran rüptürü olan gebeleri takip etmede kullandığımız hemogram, sedimentasyon, CRP, IL-6 seviyesi, perianal ve vajinal kültür incelemesine ek olarak her hastadan haptoglobin seviyesi bakıldı.

D. Ultrasonografik inceleme: Gebelik haftası değerlendirilmesi için fetal biyometrik ölçümler ve amniyotik sıvı incelemesi yapıldı

E. Elektrokardiografi: Uterin kontraksiyonlar ve fetal kardiyak aktivite değerlendirildi.

Çalışmaya alınan olguların yaş, eğitim durumları, gravida, parite, gebelik haftası, vital bulguları (Arterial tansiyon, solunum sayısı, ateş, nabız) kaydedildi. Gebelik haftası belirlenmesi son adet tarihine göre yapıldı ve son adet tarihini bilmeyen olgularda gebelik yaşının belirlenmesi için fetal biyometrik ölçümlerden, bi-parietal çap ve femur uzunluğu kullanıldı. Servikal açıklık ve

silinme pelvik muayene ile değerlendirildi. Amniyon sıvısının gelişi steril spekulum muayenesi ile araştırıldı. Muayene esnasında kültür çubuğu ile vajen posterior forniksdan örnek alınarak hazır kültür vasatına yerleştirildi. örnekler mikrobiyolojiye yollandı. Üreme saptananlara antibiyogram yapıldı. Uterin kontraksiyonların ve fetal aktivitenin en az 20 dakika suresince elektrotokokardiyografi ile kaydedildi. Kontrol grubundaki olgulara ultrasonografi ile fetal biyometri, anomali taraması ve amniyon mayi indekslemesi yapıldı. AFİ ölçümü, ultrason probu gebenin sagital düzlemine paralel, uterusu dik olacak şekilde uterusun dört kadranından yapıldı ve ölçülen tüm değerler toplandı. 50 mm ve altı azalmış kabul edildi.

Hemogram, CRP, sedimentasyon, IL-6 ve haptoglobin ölçümleri için venöz kan alındı. Haptoglobin düzeyinin normal değerleri 36-195 mg/dl olarak kullanıldı. Aşağıdaki faktörlerin birinin varlığında gebe çalışmaya alınmadı;

A)Maternal Faktörler:

- Diabetes mellitus
- Gestasyonel diabet
- Hipertiroidi ve Hipotroidi
- Kalp hastalığı
- Preeklampsi-eklampsi
- Kronik hipertansiyon
- Plasenta previa
- Abruptio plasenta
- Çoğul gebelik
- Polihidroamniyos
- şiddetli anemi varlığı (7 mg/dl ve daha altı)
- Üriner enfeksiyon
- Romatizmal hastalıklar
- Akut ateşli hastalık
- Kronik enfeksiyöz hastalık

B)Fetal Faktörler

- Fetal distres (Güven vermeyen fetal kalp atım paterni olan fetuslar)
- Ağır intrauterin gelişme geriliği (Gebelik haftasına göre % 5 persentil altında kalan fetuslar)
- Ölü fetus
- Yaşamla bağdaşmayan fetal anomali

İstatistiksel değerlendirmeler için SPSS v. 11.5.0 paket (Demo Chicago Illinois, USA) programı kullanılmıştır. Sürekli değişkenler için PROM u olan ve olmayan gruplarda Shapiro-Wilk testi ile normal dağılıma uyum kontrolü yapıldı.

Normal dağılıma uyum göstermeyen gebelik haftası, CRP ve IL-6 değerleri medyan (Min-maks) olarak, normal dağılıma uyum gösteren WBC, sedimentasyon ve haptoglobin değerleri ortalama±standart sapma değerleri ile gösterildi. Gruplar arasında WBC, sedimentasyon ve haptoglobin değerlerinin karşılaştırılması independent sample t testi ile, gebelik haftası, CRP ve IL-6 değerlerinin karşılaştırılması Mann Whitney U testi ile yapıldı.

Kültürde üreme olup olmaması, AFİ durumu ve doğum şekline göre haptoglobin seviyesini karşılaştırmak amacıyla independent sample t testi kullanıldı.

Veriler arasında doğrusal bir ilişki olup olmadığının tespiti için normal dağılıma uyan parametreler de Pearson korelasyon testi, normal dağılıma uymayan parametrelerde ise spearman korelasyon analizi uygulandı.

PPROM gelişmesi ile ilişkili bağımsız faktörlerin incelenmesi amacıyla regresyon analizi uygulandı. Regresyon analizinde ; haptoglobin, IL-6 , sedimentasyon, CRP ve WBC kullanıldı. Haptoglobulin seviyesinin tek başına PPRM gelişmesini predikte edip edemeyeceğini saptamak için ROC eğrisi analizi yapıldı.

Tüm analizlerde anlamlılık seviyesi için $p<0,05$ alındı.

BULGULAR

Her iki grubun ortalama yaş, gebelik haftaları, gravida ve pariteleri arasında anlamlı bir fark olmadığı ve istatistiksel olarak kıyaslanabilir olduğu belirlendi. ($P>0.05$) PPRM olmayan grupta ortalama gebelik haftası 30,5 (27-35) , PPRM olan grupta ortalama gebelik haftası 32,5 (25-35), olarak bulundu (Tablo1).

Tablo 1. Hastaların genel özellikleri

	PPROM negatif n:30	PPROM pozitif n:30	p
Yaş (Yıl)	25,4 ± 5,5	25,43 ± 5,6	0,982*
Gravida	2 (1-7)	2 (1-4)	0,636°
Gebelik haftası	30,5 (27-35)	32,5 (25-35)	0,748°

Yaş ortalama ± standart sapma, gravida ve gebelik haftası median (Minimum-maksimum) olarak gösterilmiştir.

*: independent sample t test

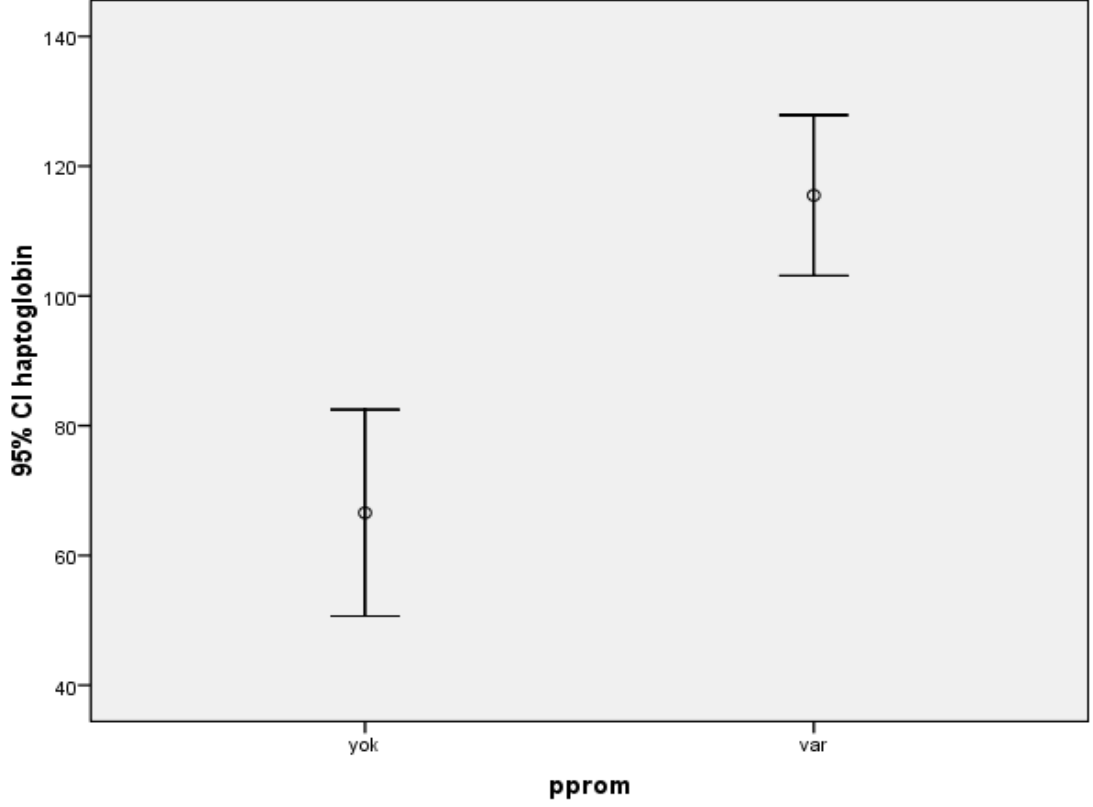
°: Mann-Whitney-U testi

WBC ve haptoglobin değerleri bakımından PROM'u olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmuş ($p<0,001$), sedimentasyon değerleri bakımından PROM'u olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunamamıştır. ($p>0,05$) (Tablo 2, Şekil 1).

Tablo 2. WBC, sedimentasyon ve haptoglobin değerleri karşılaştırılması

	PPROM + n 30	PPROM – n 30	p
WBC(10^3 /UI)	13523,0±2910,5	8346,67±2139,5	<0,001
Sedim(mm/saat)	42,73±16,22	41,77±23,66	0,854
Haptoglobin(mg/dl)	115,50±33,11	66,57±42,62	<0,001

Şekil 1. Haptogloblin - PPRom karşılaştırılması



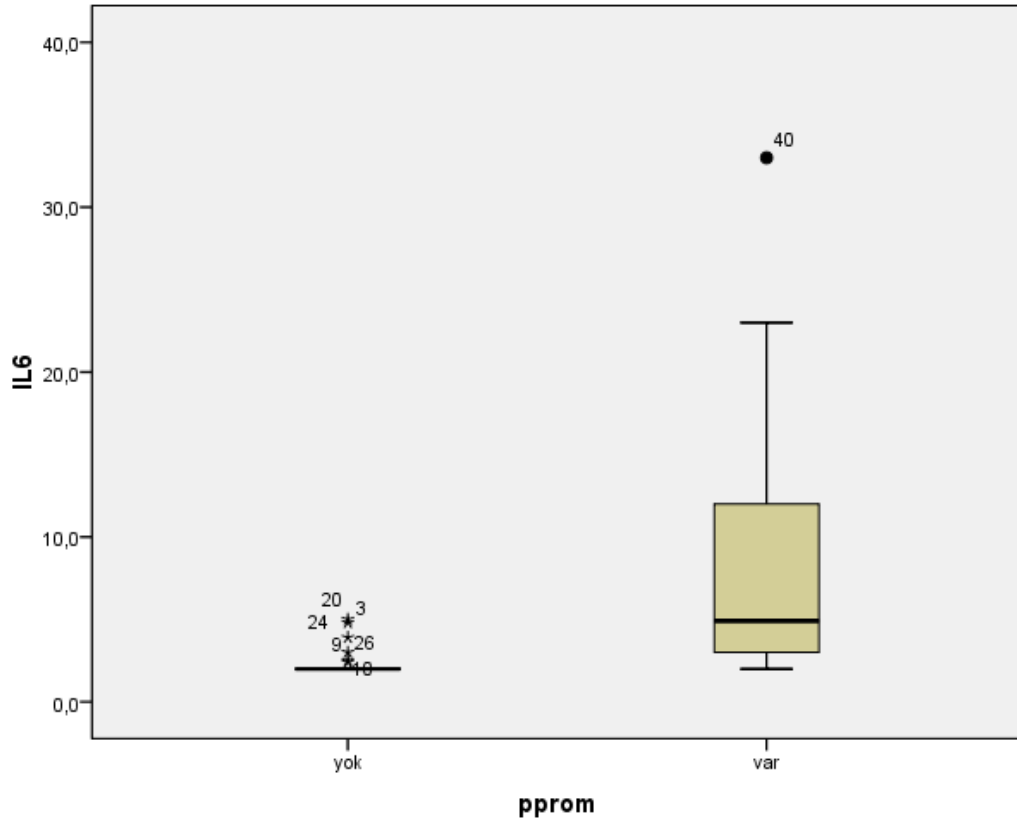
PROM'u olan ve olmayan grupların gebelik haftası, CRP ve IL-6 değerleri bakımından karşılaştırılmasında nonparametrik Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

İnterlökin-6 değerleri bakımından PROM'u olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmuş ($p < 0,001$) (Şekil 2), gebelik haftası ve CRP değerleri bakımından PROM'u olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo 3), (Şekil 3).

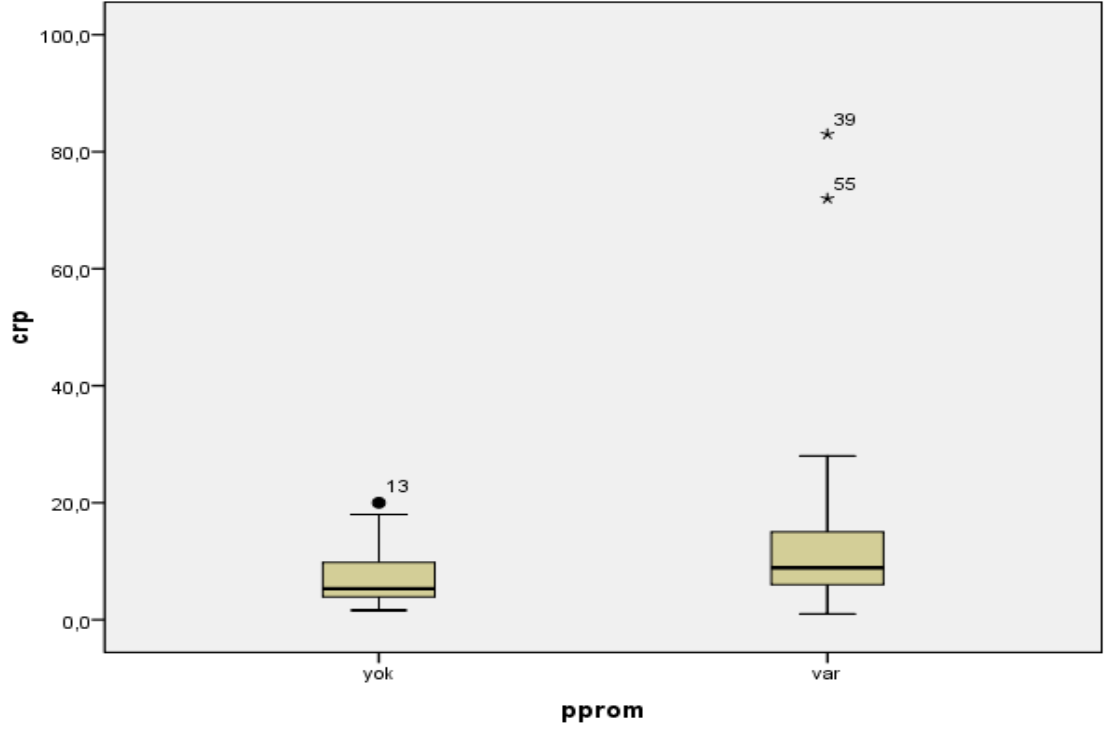
Tablo 3. CRP ve IL-6 değerleri karşılaştırılması

	PPROM + N 30	PPROM – N 30	p
CRP(mg/dl)	8,9(1-83)	5,3(1,6-20)	0,055
IL-6 (pg/ml)	4,9(2-33)	2,0(2-5)	<0,001

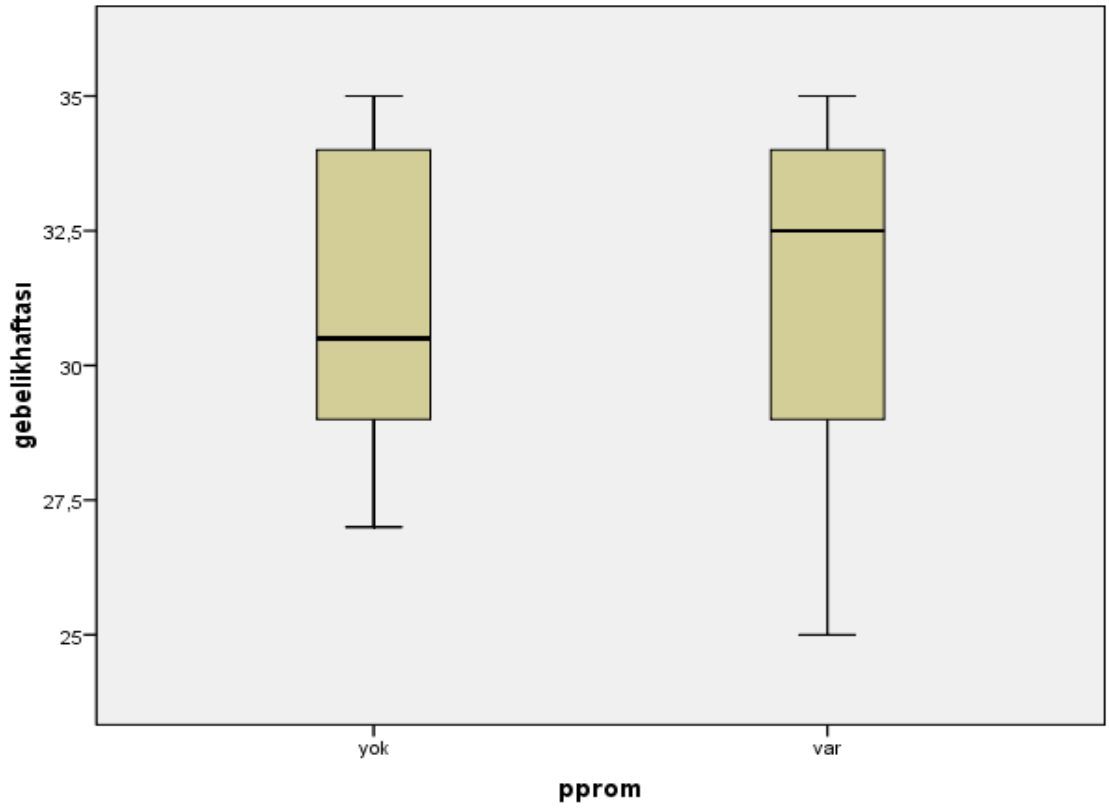
şekil 2. PPR0M, IL-6 değerleri karşılaştırılması



şekil 3. PPR0M, CRP değerleri karşılaştırılması



Şekil 4. PPROM, gebelik haftası karşılaştırılması



Normal dağılıma uyumlu olan WBC, sedim ve haptoglobin değerleri arasında doğrusal bir ilişki olup olmadığını tespit etmek için Pearson korelasyonlarına bakılmıştır. WBC ile haptoglobin arasında istatistiksel anlamlı ($p<0,05$) pozitif doğrusal bir ilişki bulunmuştur ancak bu ilişkinin zayıf bir ilişki olduğu dikkati çekmiştir. ($r=0,381$) (Tablo 4).

Tablo 4. WBC, sedimentasyon ve haptoglobin değerleri arasındaki doğrusal ilişki karşılaştırılması

Pearson		WBC	Sedim
Sedimentasyon	r	0,209	1
	p	0,267	
	n	30	30
Haptoglobin	r	0,381*	0,353
	p	0,038	0,056
	n	30	30

Normal dağılıma uyumlu olmayan gebelik haftası, CRP ve IL-6 değerleri ile Haptoglobin arasında doğrusal bir ilişki olup olmadığını tespit etmek için Spearman korelasyonlarına bakılmıştır. IL-6 ile CRP arasında istatistiksel anlamlı ($p<0,001$), pozitif, doğrusal, kuvvetli bir ilişki bulunmuştur ($r=0,694$) (Tablo 5).

Tablo 5. Gebelik haftası, CRP ve IL-6 değerleri ile Haptoglobin arasındaki doğrusal ilişki karşılaştırılması

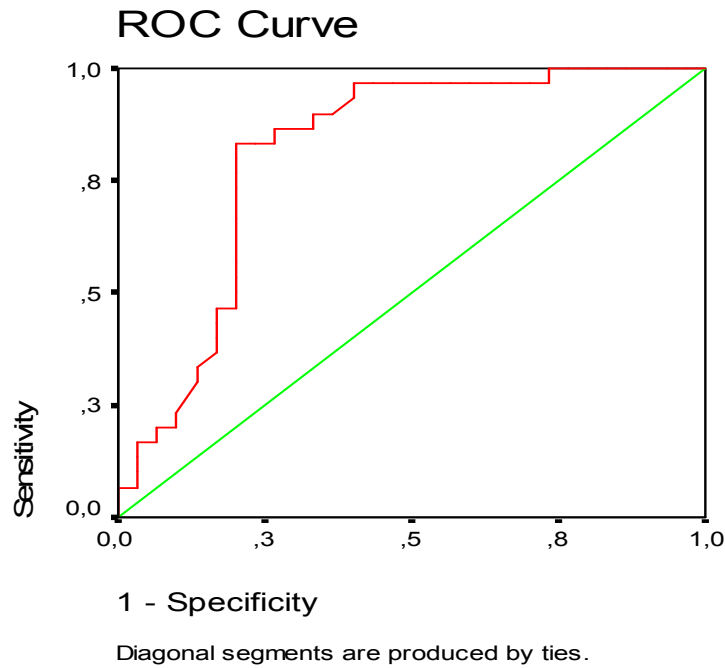
Spearman's rho		Haptoglobin	Gebelikhaftası	IL-6
Gebelikhaftası	r	,121	1,000	-,041
	p	,524	.	,829
	n	30	30	30
IL-6	r	-,121	-,041	1,000
	p	,523	,829	.
	n	30	30	30
CRP	r	,095	-,160	,694**
	p	,618	,397	<0,001
	n	30	30	30

PPROM oluşmasını predikte eden bağımsız faktörlerin regresyon analizi ile değerlendirilmesinde haptoglobin (Beta: 0,236, %95 GA: 0-0,005; p=0,029), IL-6 (Beta: 0,408, %95 GA: 0,015-0,05; p<0,001) ve WBC (Beta: 0,508, %95 GA: 0-0; p<0,001) seviyelerinin PPROM gelişmesi için bağımsız prediktörler olduğu tespit edildi. Sedimetasyon ile CRP seviyelerinin PPROM gelişmesini predikte eden bağımsız faktörler olmadığı görüldü (Tablo 6).

Tablo 6. PPRom gelişmesi ile ilişkili bağımsız değişkenlerin regresyon analizi ile incelenmesi

	BETA	%95 Güven Aralığı	p
Haptoglobin	0,236	0-0,005	0,029
IL-6	0,408	0,015-0,05	<0,001
SEDİM	0,009	-0,004-0,005	0,923
CRP	-0,133	-0,013-0,003	0,219
WBC	0,508	0-0	<0,001

Haptoglobin seviyesinin tek başına PPRom gelişmesini predikte edip edemeyeceğini saptamak için ROC eğrisi analizi yapıldı. Eğri altında kalan alan 0,813 (Standart hata: 0,059) olarak bulundu (%95 Güven Aralığı: 0,697 – 0,930, $p < 0,001$). Bu analize dayanarak haptoglobin için 94,5 mg/dL seviyesinin PPRom gelişmesini %80'lik bir sensitivite ve spesifisite ile predikte edeceği gösterildi (Tablo 7).



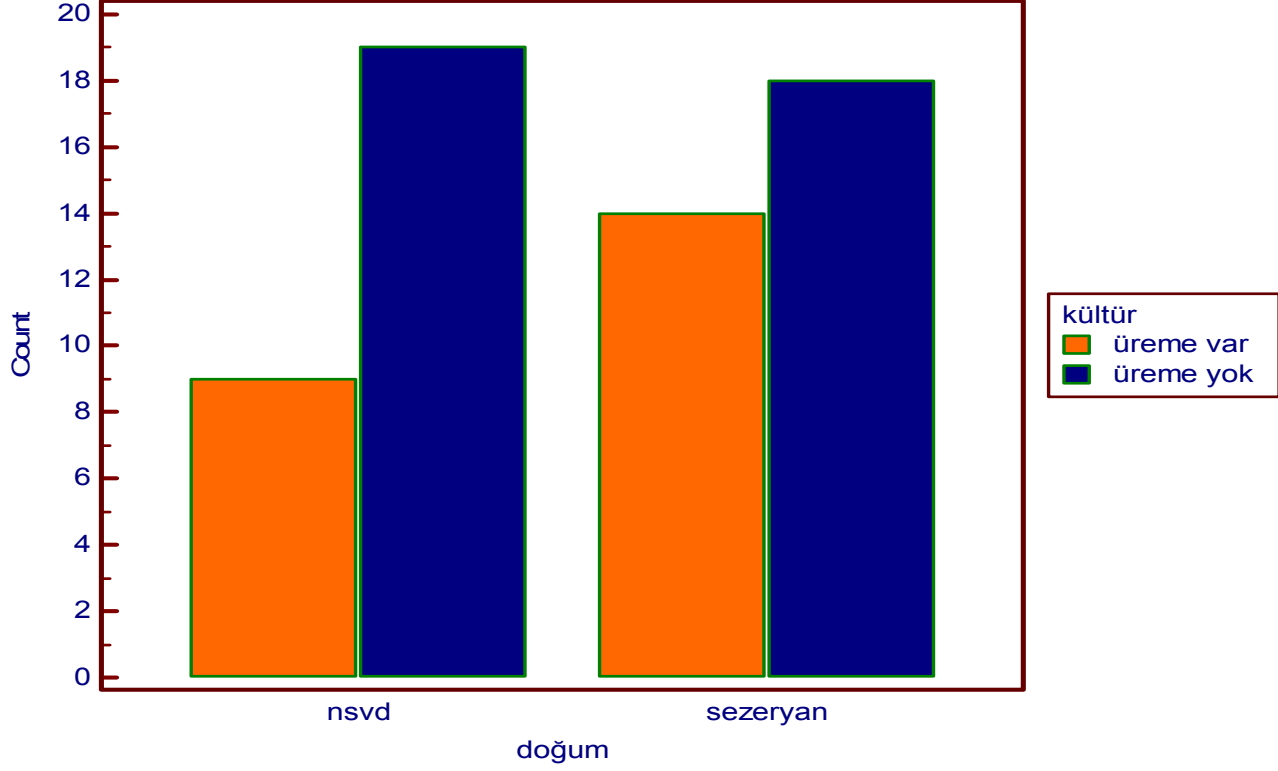
Eğri altındaki alan 0,813 (%95 Güven Aralığı: 0,697 – 0,930, $p < 0,001$)

Tablo 7. PPRom gelişmesini %80'lik bir sensitivite ve spesifisite ile predikte eden haptoglobulin seviyesinin belirlenmesi

Eğer eşit veya yüksekse pozitif	Sensitivite	1 - Spesifisite
87,50	,833	,267
91,50	,833	,233
93,50	,833	,200
94,50***	,800	,200
98,00	,767	,200
102,00	,733	,200
104,00	,667	,200
106,50	,567	,200
109,50	,533	,200

*** Eşik değeri

Preterm PROM'u olan 30 vakanın doğum yöntemi ve kültürde üreme durumları arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (p=0,880).



Şekil 5. Kültürde üremenin doğum yöntemi ile ilişkisi

Tablo 8. PPROM olan hastalarda kültür sonuçlarına göre haptoglobin düzeylerinin karşılaştırılması

	Üreme olan n 12	Üreme olmayan n 18	p
Haptoglobin	110,58±24,9	118,78±37,9	0,516

Doğum yöntemi ile haptoglobin bakımından fark olup olmadığı independent sample t testi ile değerlendirilmiş, anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0,971$) (Tablo9).

Tablo 9. Doğum yöntemi ve haptoglobin arasındaki ilişki

	Doğum	n	Ortalama	Standart Sapma	p
Haptoglobin	Sezeryan	32	94,25	41,066	0,560
	NSVD	28	87,36	49,969	

Amniyos sıvısı indeksi (AFİ) durumları arasında haptoglobin bakımından fark olup olmadığı independent sample t testi ile değerlendirilmiş, anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0,117$).

Tablo 10. AFİ ve haptoglobin arasındaki ilişki

	AFİ	n	Ortalama	Standart Sapma	p
Haptoglobin	Azalmış	12	109,33	41,803	0,117
	Yeterli	48	86,46	45,232	

TARTIŞMA

Prematür membran rüptürü veya amniorheksis, fetal zarların doğum eyleminin başlamasından en az bir saat önce yırtılması ve amnion sıvısının akmasıdır. Bu durum 37 gebelik haftasından önce meydana gelecek olursa preterm prematür membran rüptürü PPROM denir. Etyoloji, komplikasyon ve sonuçlar açısından PPROM ve prematür membran rüptürü benzemektedir ama PPROM da membran yırtılmasında asıl rol oynayan nedenin koriodesidual bölgedeki enfeksiyon olduğu düşünülmektedir^{4,5,6}.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, preterm eylemin etyolojisinde enfeksiyonun yerini desteklemektedir. Plasental zarlarda ki subklinik enfeksiyonun gelişiminde; koryoamnionik zarlar açılmadan önce veya sonra oluşan koryoamnionitin ve histolojik enfeksiyonun etyolojideki rolü giderek ağırlık kazanmaktadır. Preterm doğum yapan gebelerin plasental zarlarında, termde doğum yapan gebelere kıyasla 2-4 kat sıklıkta, mikroorganizmalar izole edilmiştir^{21,22}

PPROM etyolojisini açıklamak üzere pek çok teori öne sürülmüştür. Bu teorilerin çoğu membranların mekanik bütünlüğünün bozulması esasına dayanır¹⁶. PPROM etyolojisinde en önemli faktör koriodesidual enfeksiyon ve inflamasyondur¹⁷. Vajenden assendan yolla bulaşan lokal enfeksiyonların membran rüptürüne yol açabileceği bildirilmiştir. Subklinik enfeksiyonların sadece EMR'nin bir sonucu olmayıp, nedeni olabileceğini gösteren sağlam kanıtlar mevcuttur. Bazı genital bakteriler proteaz, fosfolipaz ve kollejenaz gibi membranlarda zayıflamaya yol açan enzimler salgırlar. PPROM olgularında amniyosentez ile amniyotik sıvı alındığında ve örneklerde aerob, anaerob ve genital mikozmalar için uygun olarak ekildiğinde %30 oranında kültür pozitifliği izlenir¹.

PPROM olgularında plesenta histolojisine yönelik araştırmalar klinik sonuçlar ile korelasyon ortaya koymuştur. Genel olarak %43 oranında akut inflamasyon, %20 oranında vasküler lezyonlar, %20 oranında inflamasyon ve vasküler lezyonlar, % 14 oranında normal bulgular, %3 oranında diğer bulgular tespit edilmiřtir³⁸. EMR' nin en önemli nedeni enfeksiyonlardır. EMR' de sorumlu tutulan mikroorganizmalar; grup B streptokoklar (GBS), neisseria gonorrhoea, bakteroides türleri, trichomonas vaginalis, chlamidia trachomatis ve mikoplazmadır. Grup B streptokok saptanan kadınlarda, bu mikroorganizmanın rastlanmadığı kadınlara oranla EMR insidansının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. EMR değerlendirmesi yapılan tüm kadınlarda vajinal kültür alınmalıdır.

Membranların uzun süre rüptüre kalmasının en büyük riski maternal veya fetal enfeksiyondur. Koryoamniyonit fetal membranların inflamasyonudur ve genellikle uzamış erken membran rüptürü sonucu görülebileceği gibi uzamış eyleme bağlı olarak da görülebilir. Geniş bir mikroorganizma grubu koryoamniyonite sebep olabilir.

Maternal enfeksiyonun ortaya konulması için birçok çalışmalar yapılmış ancak ideal bir biokimyasal belirteç bulunamamıştır.

Çalışmamızda maternal enfeksiyonu göstermek için baktığımız haptoglobin, bir akut faz reaktanıdır. Akut faz cevap; travma, stres, enflamasyon veya enfeksiyon gibi zararlı etkenlere maruz kalınması sonucu vücutta gelişen bir tepkidir ve akut faz proteinleri bu tepkinin bir parçasını oluşturur. Akut faz proteinleri; hastalıkların takibi, şiddetinin değerlendirilmesi ve prognozunun belirlenmesi amacıyla çok sayıda araştırmada kullanılmıştır. Mastit, pnömoni, enterit, peritonit, endokardit, apse, endometrit ve diğer doğal veya deneysel enfeksiyon oluşturulan hayvan çalışmalarında enflamasyonun cevabını, şiddetini ve görünümünü belirlemek amacıyla haptoglobinin klinik olarak faydalı bir parametre olduğu bir çok araştırıcı tarafından belirtilmiştir.

Haptoglobin, veterinerler tarafından toksik puerperal mastitli sığırlarda tedavide antibiyotiğin etkinliğini belirlemede de kullanılır. Böyle durumlarda akut ve kronik enflamasyonlarda haptoglobin seviyesinin belirlenmesinin, hematolojik testlerden daha faydalı olduğu ifade edilmiştir⁷³.

Haptoglobin düzeyleri; karsinom, iltihabi hastalıklar, kollajen doku hastalıkları, travma, glomerülonefrit durumlarında, stres, enfeksiyon, akut enflamasyon veya doku nekrozuna cevap olarak sentezin stimüle edilmesiyle artar¹⁷.

İnsanlarda gebelik haftası ile ters orantılı olarak haptoglobin seviyesi azalırken, intramniyotik enfeksiyonun erken dönemde haptoglobulin sentezini artırmaktadır. Kord kanında haptoglobulin bakılması tedavide uygun yenidoğan seçmek için potansiyel yarar sağlamaktadır²⁰.

Bizim çalışmamızda da PPRM olmayan kontrol grubu hastalarında istatistiksel olarak anlamlı olarak gebelik haftası ile haptoglobin seviyesi arasında negatif korelasyon bulundu. PPRM olan grupta haptoglobin değerleri istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0,001$). WBC ve haptoglobin değerleri bakımından PROM olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulundu ($p < 0,001$).

Klinik olarak koryoamniyonit tanısı; uterin hassasiyet ve irritabilite, kötü kokulu ve pürülan vajinal akıntı, 20.000/mm³'ün üzerinde lökositoz, 38°C ve üstünde maternal ateş, dakikada 120 atım ve üzerinde maternal taşikardi ve 160 atım/dk'nın üzerinde fetal taşikardi bulgularından iki veya daha fazlasının varlığı ile konulur⁴⁰. Eylem sırasında veya membran rüptürünü takiben görülen maternal ateş genel olarak aksi ispat edilene kadar koryoamniyonite bağlanır. Sadece maternal lökositoz varlığı koryoamniyonit tanısı için güvenilir bulunmamıştır.

Bazı durumlarda PPR0M tanısını koymak da güç olabilir. PPR0M olmasına rağmen steril spekulum muayenesinde aktif amnion akışı olmayabilir. USG muayenesinde AFİ normal sınırlarda izlenebilir. Nitrazin testi her zaman pozitifleşmeyebilir. Yine WBC, IL6, CRP gibi enfeksiyonu gösteren biyokimyasal belirteçlerin normal sınırlarda olduğu gözlenebilir. Böyle bir durumda PPR0M tanısını kesinleştirmek mümkün olmaz.

Bu çalışmayla haptoglobın seviyesinin PPR0M varlığını gösteren bağımsız bir prediktör olduğu tespit edildi. Eşik değeri olarak haptoglobın için 94,5 mg/dL seviyesinin PPR0M gelişmesini %80'lik bir sensitivite ve spesifisite ile predikte edeceği gösterildi. Özellikle PPR0M tanısının zor olduğu durumlarda haptoglobın bakılması tanıya yardımcı olabilir.

Haptoglobın seviyesinin ileride PPR0M olgularını önceden tahmin etme gücü için prospektif, PPR0M gelişmeden haptoglobın seviyelerinin ölçüldüğü, kohortunun prospektif takip edildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

Enfeksiyonun göstergeleri olan lökosit sayımı, akut faz reaktanı olan IL-6 seviyesi belirlenmesi ve CRP ölçümü gibi geleneksel tanı yöntemleri halen PPR0M tanısını desteklemek ve hasta takibini yapmak amacıyla kullanılmaktadır. Maternal kanda artmış sitokin düzeyleri (IL-6, CRP vb.) enfeksiyonun varlığı ile ilişkilidir. Maternal enfeksiyonun ortaya konulması için birçok çalışmalar yapılmıştır.

Turan ve arkadaşlarının 36 haftadan önce PPR0M gelişen gebelerde koryoamnionit öngörüsü için maternal serumdan IL-6, CRP ve WBC baktıkları yaptıkları çalışmada; koryoamnionit öngörüsünde IL-6'nın CRP ve WBC'den daha anlamlı olduğunu bulmuşlar⁹.

Goepfert ve arkadaşlarının gebeliğin 24. Haftasında servikal IL-6 konsantrasyonu baktıkları prospektif bir çalışmada; bu gebelerin takiplerinde 35 gebelik haftasından önce spontan erken doğum yapanların servikal IL-6 konsantrasyonlarının anlamlı olarak yüksek olduğunu bulmuşlar⁵.

Güçer ve arkadaşların korioamnioniti olan ve olmayan preterm eylemdeki gebelerde, maternal serum interlökin-6 (MS IL-6) seviyelerini araştırmak amacıyla yapmış olduğu bir çalışmada MS IL-6 seviyeleri, 24-36. gebelik haftalarında, klinik korioamnioniti olan (n=9) ve olmayan (n=38) preterm eylem olgularında ölçülmüş. MS IL-6 konsantrasyonları, katı-faz, iki-yönlü ardışık kemiluminessan enzim immünometrik assay yöntemiyle ölçülmüş. Klinik korioamnionitli preterm eylem grubunun median MS IL-6 seviyesi, korioamnioniti olmadan preterm doğum grubundan (n=13) daha yüksek bulunmuş. Klinik korioamnionitli olgular, hastanede takip edilip doğum yapmayan preterm eylem olgularından (n=25) daha yüksek median IL-6 seviyesi göstermişler (26 pg/mL vs. 13.2 pg/mL, P = 0,017). Hastanede takip sırasında korioamnionit bulgusu göstermediği halde, preterm doğum yapan hasta grubu, preterm kontrol grubuna nazaran, daha yüksek median MS IL-6 seviyesine sahip olarak bulunmuş (15,1 pg/mL vs. 7,1 pg/mL, P < 0,0001). Sonuçta MS IL-6 değerinin klinik korioamnioniti olan ve olmayan preterm eylem olgularında artmış olduğu bulunmuş¹⁴.

Çekmez ve arkadaşlarının PPROM'u olan gebelerin serumlarındaki uPAR,ST2 ve IL-33 düzeylerinin belirleyerek, olası bir koryoamniyoniti klinik bulgu olmadan saptamak amacıyla yaptıkları bir çalışmada; 24-34. gebelik haftaları arasındaki 45 tanesi PPROM'u olan ve 25 tanesi ise sorunsuz olan gebelerden oluşan toplam 70 gebeyle yaptıkları çalışmalarında grupları histolojik olarak koryoamniyoniti olan ve olmayan PPROM'lu hastalar olarak iki gruba ayırmışlar. Sonuçta ortalama IL-33, ST2 ve uPAR düzeyleri PPROM u ve histolojik olarak koryoamniyoniti olan grupta PPROM ve kontrol grubuna oranla anlamlı olarak yüksek olarak bulunmuş. Bu belirteçlerin henüz klinik bulgular oluşmadan önce enfeksiyon tanısı için kullanılabilecek belirteçler olduğunu düşünülmüştür¹².

Bizim çalışmamızda da IL-6 değerleri bakımından PPRM olan ve PPRM olmayan gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulundu. IL-6 ile CRP arasında istatistiksel anlamlı ($p < 0,001$) pozitif doğrusal kuvvetli bir ilişki olduğu görüldü ($r = 0,694$). IL-6 ile haptoglobin arasında ise istatistiksel anlamlı ($p > 0,05$) pozitif doğrusal bir ilişki bulunamadı. Bu sonucun yeterli hasta sayısına ulaşamamasından kaynaklanıyor olabileceği düşünülmektedir.

PPRM'u olan gebelerin doğum şekli ve kültür üreme durumları arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmadı. AFI durumları ile haptoglobin değerleri gruplar arasında fark olmadığını tespit edildi. Benzer şekilde doğum şekli ile haptoglobin değerleri arasında anlamlı farklılık gözlenmedi.

Sınırlı sayıda araştırmanın mevcut olduğu konuyla ilgili daha fazla prospektif kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Normal bir gebelikte gebelik haftası ilerledikçe serum haptoglobin düzeyleri düşme eğilimindedir. Enfeksiyonun etyolojisinde ağırlıklı rol aldığı preterm eylem ve PPRM olgularında ise serum haptoglobin düzeyleri yükselmektedir. PPRM olan hastalarda sublinik enfeksiyonun öngörülmesinde sonraki haftalarda gelişebilecek PPRM durumlarında serum haptoglobin değerlerindeki yükselmeleri değerlendirmek, tanı ve takipte klinisyene yardımcı olabilecektir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Otuz olgudan oluşan preterm prematür membran rüptürü grubu (Grup 1) ve 30 olgudan oluşan kontrol grubunun (Grup 2) haptoglobin değerlerini karşılaştırdığımız çalışmamızda; PPRM olan grupta haptoglobin değerleri istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,001$). PPRM olmayan kontrol grubu hastalarında istatistiksel olarak anlamlı olarak gebelik haftası ile haptoglobin seviyesi arasında negatif korelasyon bulundu. WBC ve haptoglobin değerleri bakımından PROM olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulundu ($p<0,001$). Haptoglobin seviyesinin PPRM varlığını gösteren bağımsız bir prediktör olduğu tespit edildi. IL-6 değerleri bakımından PPRM olan ve PPRM olmayan gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulundu. IL-6 ile CRP arasında istatistiksel anlamlı ($p<0,001$) pozitif doğrusal iyi dereceli bir ilişki olduğu görüldü ($r=0,694$). PPRM olan 30 bireyin doğum şekli, AFI ve kültürde üreme durumları arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p=0,880$).

Bu sonuca göre;

1. Normal gebeliklerde gebelik haftası ilerledikçe haptoglobin düzeyi azalma eğilimindedir. Bakteriyel enfeksiyonların yüksek sıklıkta eşlik ettiği preterm erken membran rüptüründe akut faz reaktanı olarak yükselmektedir.

2. Çalışmadan elde edilen veriler enfeksiyon ve enflamatuar süreçte yükselen bu akut faz reaktanının preterm erken membran rüptürünün izleminde kullanılabileceğini destekler niteliktedir. Ancak serum haptoglobin düzeyinin enfeksiyon durumunu göstermedeki etkinliğini değerlendirmek için daha geniş çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR:

1. Mercer BM, Crouse DT, Goldenberg RL, et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. The antibiotic treatment of PPRM study: systemic maternal and fetal markers and perinatal outcomes. *Am. J. Of Obstetgynecol.* 2012;368:238-44
2. Hauth JC, Clifton RG, Roberts JM, et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Maternal-Fetal Medicine Units Network (MFMU). Vitamin C and E supplementation to prevent spontaneous preterm birth: a randomized controlled trial. *Am. J. Of Obstetgynecol.* 2010;184:298-306
3. Creasy RK. Preterm birth prevention: Where are we. *Am. J. Of Obstet Gynecol.* 2003;168:1223-30
4. Kişnişci, Gokşin: Durukan: Ustay, Ayhan, Gurgan, Onderoğlu. *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum bilgisi.* 2006;1465-80
5. Meis PJ, Goldenberg RL, Mercer BM, et al. The preterm prediction study: risk factors for indicated preterm births. Maternal-Fetal Medicine Units Network of the National Institute of Child Health and Human Development *Am. J. Of Obstetgynecol.* 2008; 178:562-7
6. Creasy RK, Merkatz IR: Prevention of preterm birth: Clinical opinion *Am. J. Of Obstetgynecol* 2006;125:322-31
7. Scott JR, Disaina J, Hammond CB, Spellacy WN. *Danforth's Obstetrics and Gynecology.* 2011:305-316
8. Rochelson BL, Rodke G, VWhite R, et al. A rapid colorimetric AFP monoclonal antibody test for the diagnosis of preterm rupture of the membranes. *Am. J. Of Obstetgynecol.* 1997;69:163-172
9. Turan et al. The diagnosis of preterm labor and the prediction of preterm delivery. *Am. J. Of Obstetgynecol.* 2005;38:675-87

10. Burrus DR, Ernest JM, Veille JC. Fetal fibronectin, interleukin-6, CRP are useful in establishing prognostic subcategories of idiopathic preterm labor. *Am. J. Obstetgynecol.* 1995;173:1258-62
11. Christmas JT, Cox SM, Andrew N, et al. Expectant management of preterm ruptured membranes: Effect of antimicrobial therapy. *Am. J. Of Obstetgynecol.* 2002;80:759-62
12. Çekmez Y, Ozkaya E, et al. The role of u PAR, ST2 IL33 IL6 for the diagnosis of preterm premature rupture of membranes. *J Turk Soc Obstetgynecol.* 2013;10(4):231-235
13. Rozenberg P, Goffinet F, Malagrada L, et al. Evaluating the risk of preterm delivery: A comparison of fetal fibronectin and transvaginal ultrasonographic measurement of cervical length. *Am. J. Of Obstetgynecol.* 2007;176:196-9
14. Güçer F, Yüksel M, et al. Maternal serum IL-6 levels in preterm and term labor. *J Turk Gynecol Obst* 2001;11(2):68-72
15. Gabbe SG, Neebly JR, Simphson JL. *Obstetrics; Normal and problem pregnancies.* 2010:743-820
16. Tiftik AM klinik biyokimya Konya Mimoza AŞ 2006:429-443
17. Wang, Wu MY, Luo ZH. Effect of beneficial mixture for body immune function on serum acute phase reaction protein levels in acute traumatic patients. *Am. J. Of Obstetgynecol.* 2009;76:115-21
18. Lockwood CJ, Murk WK, Kayisli UA, et al. Am J Regulation of interleukin-6 expression in human decidual cells and its potential role in chorioamnionitis. *Pathol.* 2010 Oct;177(4):1755-64. Epub 2010 Aug 19
19. Gojnic M, Fazlagic A, Pervulov M, et al. The significance of C-reactive protein in the diagnosis of fetal tachycardia and therapy of chorioamnionitis medical Faculty, Institute of Gynecology and Obstetrics, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia and Montenegro *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2005;32(2):114-6

20. Buhimschi CS, Bhandari V, Dulay AT, et al. Proteomics mapping of cord blood identifies haptoglobin "switch-on" pattern as biomarker of early-onset neonatal sepsis in preterm newborns. *PLoS One*. 2011;6(10):e26111. Epub 2011 Oct 10
21. Wenstrom KD, Sipes SL, Williamson RA, et al. Prediction of pregnancy outcome with single versus serial maternal serum alphafetoprotein tests. *Am J Obstet Gynecol*. 2002 ;167(6):1529-33.
22. Simpson JL, Palomaki GE, Mercer B, et al. Associations between adverse perinatal outcome and serially obtained second and third trimester maternal serum alpha-fetoprotein measurements. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;173(6):1742-48.
23. Romero R, Yoon BH, Mazor M, et al. A comparative study of the diagnostic performance of amniotic fluid glucose, white blood cell count, interleukin-6, and gram stain in the detection of microbial invasion in patients with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 2003 ;169(4):839-51
24. Johansson B, Somolyo AP, Electrophysiology and excitation- contraction coupling. *The handbook of physiology: Williams and Wilkins* 2001:301-318
25. Sims S, Gap junctions: Their presence and necessity in myometrium during parturition *Science*. 2001:198-258
26. Hayashi RH. Appearance of gap junctions in the myometrium of the women during labour. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;149:439-46
27. Papatsonis D, Flenady V, Cole S. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;20: CD004452.
28. Mercer BM, Lewis R. Preterm labor and preterm premature rupture of the membranes. Diagnosis and management. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11:177-201.
29. Reimer T, Ulfing N, Friese K. Antibiotics: treatment of preterm labor. *J Perinat Med* 1999;27:35-40.

30. Amon E. Preterm labor. In: Reece EA, Hobbins JC, editors. *Medicine of the fetus and mothers*. Philadelphia: Lippincott-Raven;1999.p.1529-79
31. Rush RW, Davey DA, Segall ML. The effect of preterm delivery on perinatal mortality. *Br J Obstet Gynaecol* 2008;85:806-11
32. Spong CY, Meis PJ, Thom EA. Progesterone for prevention of recurrent preterm birth: Impact of gestational age at previous delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:1127-31
33. Cunningham FG, Macdonald PC, Gant NF, et al. Preterm and postterm pregnancy and fetal growth retardation. In: *Williams Obstetrics*. 20th ed. New Jersey: Prentice-Hall International; 2007.p.797-826
34. Lockwood CJ, Senyei AE, Dischie MR et al. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery. *N Engl J Med* 1991;325:669-74
35. Bittar ER, Yamasaki A, Sasaki S. Cervical fetal fibronectina in patients at increased risk for preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:178-81
36. Beksaç MS, Demir N, Koç A. Erken Doğum; *Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji*. Ankara: Medikal Network, 2001:1149-1155
37. Creasy R.K. Preterm labor and delivery in: Creasy R.K., Resnik R. (eds). *Maternal Fetal Medicine - Principles and Practice*. Saunders, Philadelphia pp:494
38. Gardosi J, Francis A. Early pregnancy predictors of preterm birth: the role of a prolonged menstruation-conception interval. *BJOG*.2000;107(2):228-37
39. Meis PJ, Klebanoff M, Dombrowski MP, Sibai BM. Does progesterone treatment influence risk factors for recurrent preterm delivery. *Obstet Gynecol* 2005;106:557-61
40. ACOG Practice Bulletin. Assessment of risk factors for preterm birth. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Obstet Gynecol*. 2001Oct;98(4):709-16

41. Stevens C, Barrett J, Mc Gregor JA et al. Short cervix: a cause of preterm delivery in young adolescents? *J Matern Fetal Med.* 2000,9(6):342-347.
42. Parsons MT, Spellacy WN. Erken Doğum Eylemi. Danforth Obstetrik ve Jinekoloji. Scott JR, Disaia PJ, Hammond CB, Spellacy WN. JB Lippincott Company 10.Baskı. İstanbul. 2007: 289-304.
43. Burguet A, Kaminski M, Schaal JP, et al. The complex relationship between smoking in pregnancy and very preterm delivery. Results of the Epipage study. *BJOG* 2004, 111(3):258-65
44. Covington DL, Hage M, Hall T. Preterm delivery and severity of violence during pregnancy. *J Reprod Med.* 2001;46: 1031-1039.
45. Dayan J, Creveuil C, Helicovie ZM. Role of anxiety and depression in the onset of spontaneous preterm labor. *Am J Epidemiol.* 2002;155:293-301.
46. Dayan J, Creveuil C, Marks MN, et al. Prenatal depression, prenatal anxiety, and spontaneous preterm birth: a prospective cohort study among women with early and regular care. *Psychosom Med.* 2006;68(6):938-46. Epub2006 Nov 1.
47. Mercer BM, Goldenberg RL, Moawad AH, et al. The preterm prediction study: effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:1216-21
48. Bloom SL, Yost NP, McIntire DD, Leveno KJ. Recurrence of preterm birth in singleton and twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 2001;98:379-85
49. Lim AC, Bloemenkamp KW, Boer K, et al. Progesterone for the prevention of preterm birth in women with multiple pregnancies: the AMPHIA trial. *BMC Pregnancy Childbirth* 2007;19:7:7
50. Neilson JP, Verkuyl DAA, Crowther CA, et al: Preterm labor in twin pregnancies: Prediction by cervical assessment. *Obstet Gynecol* 72:719,2008.
51. Shennan A, Jones B. The cervix and prematurity: aetiology, prediction and prevention. *Semin Fetal Neonatal Med.*2004;9(6):471-9

52. Lotgering FK. Clinical aspects of cervical insufficiency. *Pregnancy Childbirth*. 2007Jun1;7:17
53. Barros JC, Alvarado LM, Gorbea CV, et al. Perinatal results in pregnancies obtained with embryo transfer in vitro fertilization: a case-control study. *Ginecol Obstet Mex* 2006;74(12):626-39
54. Goldenberg RL, Andrews WW, Hauth JC. Choriodecidual infection and preterm birth. *Nutr Rev*.2002May;60:19-25
55. Svare JA, Schmidt H, Hansen BB, in cohort of Danish pregnant women: prevalence and relationship with preterm delivery, low birth weight and perinatal infection. *BJOG* 2006;113(12):1419-25, *BJOG* 2007;114(4):510-1; author reply 511
56. Morency AM, Bujold E. The effect of second-trimester antibiotic therapy on the rate of preterm birth. *J Obstet Gynaecol Can*. 2007;29(1):35-44
57. Klebanoff MA, Carey JC, Hauth JC, et al, Thom Failure of metronidazole to prevent preterm delivery among pregnant women with asymptomatic *Trichomonas vaginalis* infection. *N Engl J Med* 2001;345:487-93
58. Locksmith G, Duff P. Infection, antibiotics, and preterm delivery *Semin Perinatol* 2001;25(5):295-309
59. Cram LF, Zapata MI, Toy EC, Baker B. Genitourinary infections and their association with preterm labor. *Am Fam Physician*. 2002;15;65(2):241-8
60. Kubota T. Relationship between maternal group B streptococcal colonization and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol*.1998;92(6):926-30
61. Chua S, Arulkumaran S, Chow C. Genital group B streptococcus carriage in the antenatal period: its role in term and preterm labour. *Singapore Med J*. 1995 ;36(4):383-5
62. Herraiz MA, Hernandez A, Asenjo E, et al. Urinary tract infection in pregnancy. *Enferm Infec Microbiol Clin*. 2005;23 suppl 4:40-6
63. Millar LK, Cox SM. Urinary tract infections complicating pregnancy. *Infect Dis Clin North Am*.1997;11(1):13-26

64. Johnson B, Chavkin W. Policy efforts to prevent ART-related preterm birth. *Matern Child Health J.*2007; 11(3):219-25
65. American Academy of Pediatrics and the American College of Obstetricians and Gynecologists: *Guidelines for Perinatal Care*,4th ed.2007,p100.
66. Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, et al. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Unit Network. *N Engl J Med* 1996;334:567
67. Şener T. Preterm Eylem ve Doğum: Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Kişnişçi HA, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürkan T, Önderoğlu LS. *Güneş Kitabevi*, Ankara: 2006: 1465-1480
68. King JF. Tocolysis and preterm labour. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2004,16(6): 459-463
69. Errol R. Norwitz and Julian N. Robinson. A Systematic Approach to the management of Preterm Labor. *Seminars in perinatology*, Vol 25, No 4, 2011:223-235
70. National center for health statics. Deaths and percentage of total deaths for the 10 leading causes of neonatal and postnatal deaths: United states,2001. Accessed February 7,2005.
71. Zlopasa G, Skrablin S, Kalafatic D. Uterine anomalies and pregnancy outcome following resectoscope metroplasty. *Int J Gynaecol Obstet* 2007 Aug;98(2):129-33.
72. Mirzaie F, Mohammah-Alizadeh S. Contributing factors of preterm delivery in parturient in a University Hospital in Iran. *Saudi Med J* 2007 Mar;28(3):400
73. Chan JP, Chang CC, Hsu WL, et al. Association of increased serum acute-phase protein concentrations with reproductive performance in dairy cows with postpartum metritis. *Vet Clin Pathol* 2010; 39:72-7

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

PPROM: Preterm erken membran rüptürü

EMR: Erken membran rüptürü

WHO: Dünya sağlık örgütü

WBC: Beyaz küre

CRP: C Reaktif Protein

IL-6: İnterlökin 6

cAMP: Siklik adenozin monofosfat

MHZK: Myozin hafif zincir kinaz

IVH: İntraventricüler kanama

RDS: Respiratuar distres sendromu

NEK: Nekrotizan enterokolit

PDA: Patent duktus arteriozus

BPD: Bronkopulmoner displazi

AFP: Alfa feto protein

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Wbc, sedim ve haptoglobin değerleri karşılaştırılması	44
Şekil 2. PPROM, IL6 değerleri karşılaştırılması	45
Şekil 3. PPROM, CRP değerleri karşılaştırılması	46
Şekil 4. PPROM, gebelik haftası karşılaştırılması	46
Şekil 5. Kültürde üremenin doğum şekli ile ilişkisi	51

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. Hastaların genel özellikleri	43
Tablo 2. Wbc, sedim ve haptoglobin değerleri karşılaştırılması	43
Tablo 3. CRP ve IL6 değerleri karşılaştırılması	45
Tablo 4. WBC, sedim ve haptoglobin değerleri arasındaki doğrusal ilişki karşılaştırılması	47
Tablo 5. Gebelik haftası, CRP ve IL-6 değerleri ile haptoglobin arasındaki doğrusal ilişki karşılaştırılması	48
Tablo 6. PPRM gelişmesi ile ilgili bağımsız değişkenlerin regresyon analizi ile değerlendirilmesi	49
Tablo 7. PPRM gelişmesini %80'lik bir sensitivite ve spesifisite ile predikte eden haptoglobulin seviyesinin belirlenmesi	49
Tablo 8. PPRM olan hastalarda kültür sonuçlarına göre haptoglobin düzeylerinin karşılaştırılması	50
Tablo 9. Doğum tipleri ve haptoglobin arasındaki ilişki	51
Tablo 10. AFİ ve haptoglobin arasındaki ilişki	51